

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

428

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Henri BOUCHARA

Interne des Asiles nationaux

Né le 27 Juin 1910 à Constantine (Algérie)

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

D'UN

NOUVEAU SYMPATHOMIMÉTIQUE

Président : M. LAUBRY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Henri BOUCHARA

Interne des Asiles nationaux

Né le 27 juin 1910 à Constantine (Algérie)

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

D'UN

NOUVEAU SYMPATHOMIMÉTIQUE

Président : M. LAUBRY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MELINE Pathologie chirurgicale.
 ARIÉTY Pathologie médicale.
 ÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 ÉNARD Étienne Pathologie médicale.
 ESANÇON (J.) .. Hydrologie.
 OULIN Pathologie médicale.
 ULLIARD..... Histologie.
 ATHALA Pathologie médicale.
 HEVALLIER ... Pathologie médicale.
 OSTE Pathologie médicale.
 OGNON..... Physique.
 EY Urologie.
 UNCK Pathologie chirurgicale.
 ALLIARD..... Parasitologie.
 ASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 AYET. Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 HROUD Histologie.
 MAGUENAU Pathologie médicale.
 ALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 AZARD Pharmacologie.
 UGUENIN Anatomie pathologique
 OANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie
 MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR - VALLERY - RADOT		VELTER	
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

*Témoignage de mon affection et
de ma profonde reconnaissance.*

A MON FRÈRE

A MES SŒURS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUBRY

Professeur de cardiologie clinique
Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Témoignage de notre respectueuse reconnaissance.*

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE PARIS

A MES MAITRES DE L'ASILE
NATIONAL DES CONVALESCENTS

MONSIEUR LE DOCTEUR ED. LÉVY

Médecin chef de l'Asile National

*Hommage respectueux et re-
connaissant.*

MONSIEUR LE DOCTEUR P. OURY

Ancien chef de clinique à la Faculté de médecine
Médecin de l'Asile National

*Hommage reconnaissant pour le
précieux enseignement qu'il nous a
donné et l'extrême bienveillance
qu'il nous a toujours témoignée.*

MONSIEUR LE DOCTEUR BERTHOUMEAU

Médecin chef de l'Asile National.

INTRODUCTION

Le sujet de notre travail nous a été fourni par la découverte d'une nouvelle substance chimique synthétique, dont nous avons étudié les propriétés pharmacologiques et les applications en thérapeutique.

Cette substance que nous désignerons sous le nom de pressédrine est une amine apparentée au groupe des sympathomimétiques.

Nous avons étudié parallèlement dans les pages qui vont suivre une substance obtenue récemment par synthèse : la camphramine. C'est une substance possédant les propriétés des analeptiques cardio-respiratoires.

Nous avons en effet expérimenté ces deux substances associées, en thérapeutique, pour des raisons que nous exposerons plus loin.

Dans une première partie, nous préciserons les propriétés chimiques et pharmacodynamiques de ces deux corps. Dans une deuxième partie nous rapporterons les résultats que nous avons obtenus par leur emploi en thérapeutique.

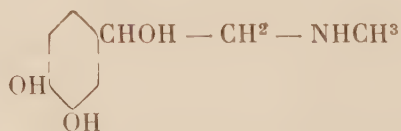
PREMIÈRE PARTIE

A. — ÉTUDE CHIMIQUE

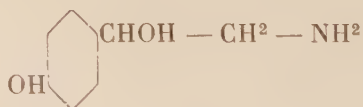
a) Propriétés chimiques de la pressédrine :

La pressédrine est une substance apparentée aux amines sympathomimétiques dont les représentants les plus importants sont : l'adrénaline et l'éphédrine. Ces amines sont caractérisées par l'existence d'un noyau benzénique et d'une chaîne latérale comportant une fonction alcoolique et une fonction amine.

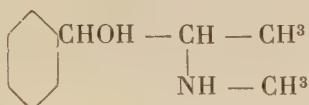
Le noyau benzénique peut présenter deux oxydryles phénoliques comme dans le cas de l'adrénaline,



un oxydryle phénolique comme dans le cas de l'oxytyramine



ou ne pas en renfermer du tout comme dans le cas des éphédrines auxquelles la pressédrine est apparentée.



Les différentes substances se rapportant à l'éphédrine possèdent une chaîne latérale à trois atomes de carbone dont le plus voisin du noyau benzénique porte la fonction alcool et dont le suivant porte la fonction amine. Dans l'éphédrine on a affaire à un groupement NHCH^3 amine secondaire ; dans la pressédrine on a affaire comme dans la noréphédrine et la pseudo-noréphédrine à un groupement NH^2 . On trouve dans cette famille différents types d'isoméries et, en particulier, la diastéréoisomérie due à la présence de deux atomes de carbone voisins optiquement actifs. C'est cette forme d'isomérie qui distingue la noréphédrine et la pseudonoréphédrine de même formule développée. Le sulfate de l'association de ces deux bases constitue la pressédrine.

Elle se présente sous la forme de cristaux blancs, inodores, de saveur amère assez persistante, fondant à 278° , très solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans l'éther et le benzène.

b) Propriétés chimiques de la camphramine :

La camphramine réunit dans sa formule le noyau pyridine et le noyau cycloterpénique qui donnent

l'un et l'autre des dérivés qui sont parmi les meilleurs des analeptiques cardio-respiratoires connus.

De la pyridine dérivent en effet la diéthylamide de l'acide pyridine - β - carbonique, et du noyau cyclo-terpénique dérivent le camphre et l'acide camphosulfonique.

La camphramine est un produit chimiquement défini, cristallisé, blanc, de saveur fraîche, amère et sucrée à la fois, fondant à 172°, très soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans les hydrocarbures.

B. — ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

La pressédrine est le sulfate d' α -amino-phényl-éthylcarbinol; elle est donc constituée par un mélange de r-noréphédrine et de r-pseudo-noréphédrine qui entrent sous la forme de leur isomère, lévogyre pour la première, et dextrogyre pour la seconde dans la composition du Mah-Huang, à côté de l'éphédrine lévogyre.

Les propriétés vasomotrices de la pressédrine sont identiques à celles des nor et pseudo-noréphédrines.

La camphramine est la β -diéthylcarbonamide de la campho-sulfonyl-N-méthylpyridine. C'est un analeptique cardio-respiratoire.

*
* * *

Nous devons nous attendre dans l'étude pharmacologique de ces deux substances à retrouver des propriétés similaires à celles des substances auxquelles elles s'apparentent. Aussi avons-nous cherché principalement à mettre en évidence leurs propriétés vasomotrices et cardio-respiratoires.

Mais, devant employer ces substances associées en thérapeutique, nous les avons également associées dans nos expériences sur l'animal. Nous avons pu

ainsi démontrer que cette association médicamenteuse reste aussi active que ses composants mais que certaines propriétés de ceux-ci, qui au point de vue thérapeutique, pouvaient avoir des inconvénients comme par exemple l'action des nor-éphédrines sur le parasymphatique, sont très atténuées par cette association.

a. — Propriétés vaso-motrices

Pour mettre en évidence les propriétés vaso-motrices de l'association camphramine-pressédrine, nous nous sommes inspirés des expériences qui avaient été effectuées antérieurement par les auteurs qui ont examiné les actions pharmacodynamiques de la nor-éphédrine et de la pseudo-nor-éphédrine (1).

Nous avons donc étudié l'action hypertensive de l'association chez le chien quand elle est injectée, soit par la voie intraveineuse, soit par la voie sous-cutanée ou intra-musculaire. Toutes les expériences ont été effectuées chez le chien anesthésié au moyen d'une solution à 1 % de chloralose. Le chloralose est injecté par la voie intraveineuse à raison de 10 centigrammes par kilogramme.

Lorsque l'animal est profondément endormi et lorsque même il est anesthésié, il est facile d'enregistrer la pression carotidienne. Pour cela on pra-

(1) J. LÉVY, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, 106-548 ;

L. LAUNOY et P. NICOLLE, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1921, 107-798 ;

H. BESSON, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1936, 122-40.

tique au bistouri une incision médiane le long de la trachée, au-dessous du larynx et on sépare à la sonde canelée les muscles sterno-mastoïdiens, hyoïdiens et thyroïdiens que l'on récline sur le côté. On recherche, appliqué sur la trachée, assez profondément, le paquet vasculo-nerveux duquel on isole la carotide. On lie le bout céphalique de la carotide, on place une pince carotidienne sur le bout cardiaque tandis que l'on incise la carotide dans laquelle on introduit une canule de verre de calibre convenable. Cette canule avant d'être introduite dans la carotide est reliée à un manomètre à mercure par un tube de caoutchouc dans lequel circule un liquide anti-coagulant. Après s'être assuré qu'entre la carotide et le mercure il n'y a aucune perte de ce liquide anti-coagulant, on enlève la pince carotidienne et il est possible de lire directement sur le manomètre la pression en centimètres de Hg. Le manomètre est muni d'un style qui vient inscrire sur un cylindre enregistreur les variations de la pression carotidienne. Dans les expériences réalisées, nous avons examiné successivement les actions de l'association pressédrine-camphramine injectée à doses faibles et à doses moyennes par la voie intraveineuse et par la voie intramusculaire.

1. — Injection intraveineuse de doses faibles ou moyennes de l'Association Pressédrine-Camphramine

L'injection à un chien de 4 kilogrammes de 0 cc.5 de pressédrine-camphramine par la voie intravei-

neuse produit chez celui-ci une augmentation de la pression artérielle, comme on peut le voir sur le tracé 1. Cette hypertension est accompagnée pendant seulement quelques minutes de quelques grandes oscillations causées par une augmentation de l'amplitude des pulsations. Il est probable que cette augmentation de l'amplitude des pulsations, au cours de l'injection intraveineuse de l'association pressédrine-camphramine, est due à une excitation secondaire du pneumogastrique comme cela a déjà été signalé pour un certain nombre d'excitants du sympathique (adrénaline et éphédrine). Nous montrerons un peu plus loin que notre hypothèse s'est trouvée justifiée.

L'hypertension causée par l'association pressédrine-camphramine se prolonge pendant un certain temps. En effet, comme on peut le voir sur le tracé 1, elle reste constante pendant les vingt premières minutes ; après 35 minutes, elle commence à décroître ; 42 minutes après le début de l'injection la pression est descendue à nouveau à son niveau primitif.

Cette première expérience nous apprend donc que l'association pressédrine-camphramine (1) à la dose de 0,125 centimètre cube par kilogramme est capable de provoquer chez le chien une hypertension notable qui se prolonge environ trois quarts d'heure.

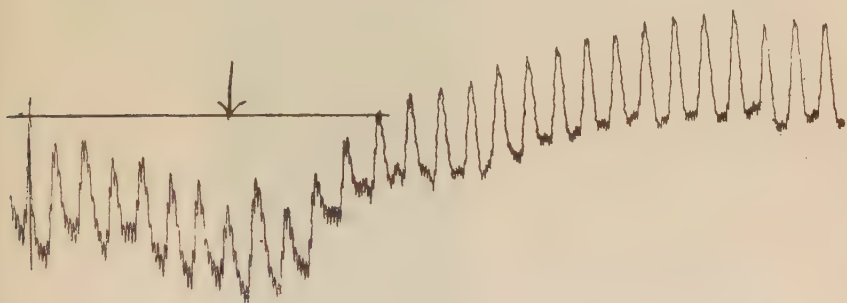
D'autre part l'examen attentif du tracé 1 permet de se rendre compte que le rythme et l'amplitude des

(1) 1 cc. de la solution constituant l'association pressédrine-camphramine contient 10 cgr. de camphramine et 2 cgr. 5 de pressédrine.



respirations sont réguliers, le rythme étant peut-être un peu accéléré.

Pour établir l'origine de l'augmentation de l'amplitude des pulsations au cours de l'action hypertensive de l'association pressédrine-camphramine (bien qu'il faille noter que cette exagération de l'amplitude des pulsations carotidiennes soit peu importante et passagère si on les compare à celles qui se produisent sous l'influence de l'injection intraveineuse d'adrénaline ou d'éphédrine) nous avons effectué une deuxième série d'expériences dont nous ne rapporterons qu'une seule.



TRACÉ n° 2.

Chien ♂ 8 kg. 400, anesthésié au chloralose et atropinisé (2 mgr.).

Pression carotidienne : 16 cm. de Hg.

A la ↑ 0 cc. 5 de camphramine-pressédrine.

L'hypertension reste constante pendant 30 minutes.

Nous avons injecté de l'association pressédrine-camphramine à un chien chez lequel nous avons administré antérieurement de l'atropine.

Chez un chien de 8,4 kilog. dont la pression carotidienne était de 16 centimètres de Hg. nous avons

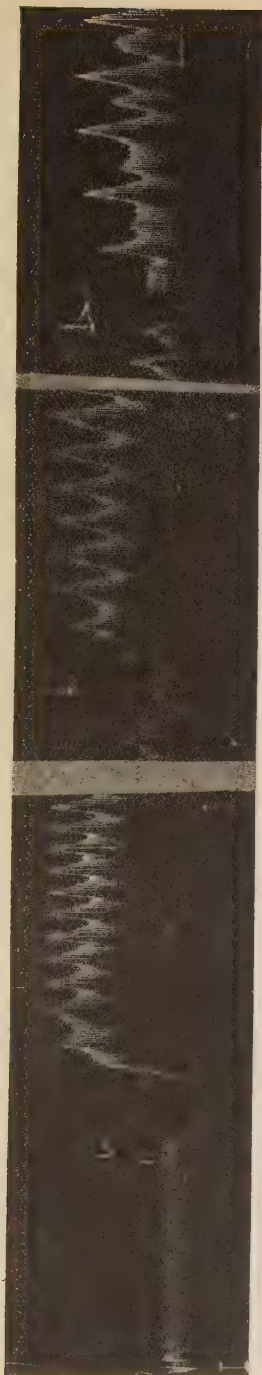
injecté par la voie intra-veineuse 2 milligrammes d'atropine pour obtenir une paralysie du nerf pneumogastrique. Puis nous avons administré une dose de 0 cc. 5 de l'association pressédrine-camphramine soit 0 cc. 06 par kilog. Cette dose inférieure à celle qui avait été donnée dans l'expérience précédente produisit une hypertension légèrement inférieure à celle antérieurement observée sur le tracé 1, mais il est facile de constater sur le tracé 2 qu'à aucun moment on n'observe d'augmentation de l'amplitude des pulsations carotidiennes ; dans cette expérience nous avons noté qu'avec la faible dose d'association pressédrine-camphramine injectée (0,06 cc. par kilog) l'hypertension reste constante pendant une durée de trente minutes.

2. — *Injection intraveineuse de doses répétées de l'Association Pressédrine-Camphramine.*

Comme il a été démontré antérieurement (1) que les injections répétées de nor-éphédrine et celles de pseudo-nor-éphédrine provoquaient, si les doses étaient choisies suffisamment faibles, des hypertensions de même importance, alors que des doses un peu plus élevées provoquaient à la longue des hypertensions de plus en plus faibles et même de l'hypotension, nous avons voulu expérimenter dans ce sens avec l'association pressédrine-camphramine.

A cet effet, nous avons, chez un chien de 4,8 kilo-

(1) H. BESSON, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1936, 122-40.



TRACÉ n° 3.

Chien ∇ , 4 kg. 800, anesthésié au chloralose.

Pression carotidienne : 16 cm. de Hg.

A chaque flèche, 0 cc. 10 de camphramine-pressédrine

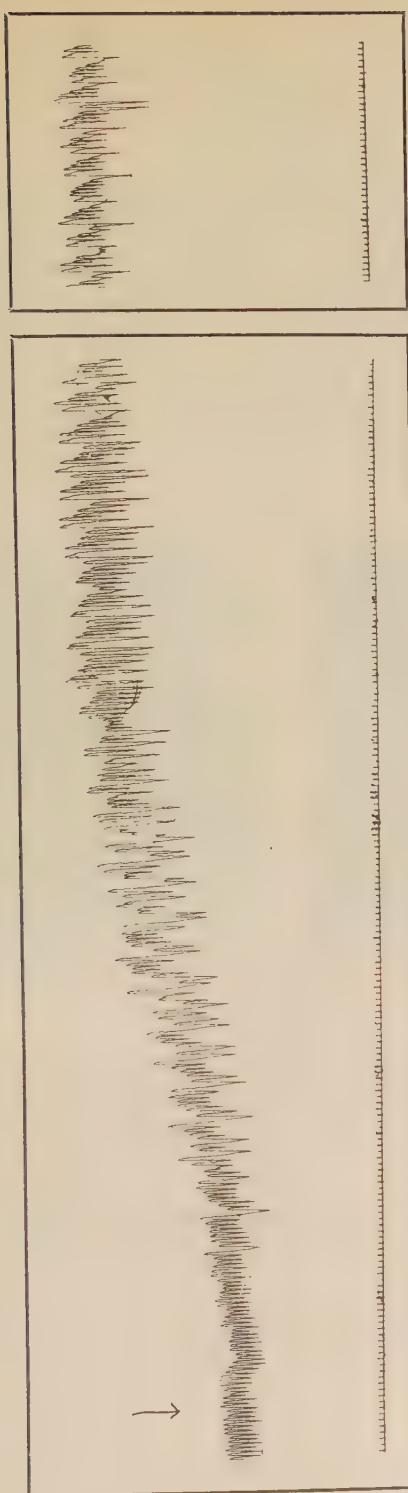
grammes chez lequel la pression carotidienne était de 16 centimètres de Hg., injecté des doses successives de l'association pressédrine-camphramine de 0,1 centimètre cube c'est-à-dire de 0,02 centimètre cube par kilogramme. La première injection a provoqué chez cet animal, comme on peut le voir sur le tracé 3, une hypertension notable. Après un quart d'heure, nous avons à nouveau répété l'injection : cette deuxième injection provoque encore une hypertension facilement mesurable ; mais la troisième injection de la même quantité d'association pressédrine-camphramine ne provoque plus qu'une faible hypertension, comme on peut le voir sur le tracé 3.

Il s'ensuit que l'on peut avec l'association pressédrine-camphramine observer une hypertension qui, lorsque les doses utilisées ne sont pas trop élevées, peut se reproduire deux ou trois fois de suite.

3. — Injection intramusculaire de doses faibles de l'Association Pressédrine-Camphramine.

L'avantage des substances comme l'éphédrine ou les nor-éphédrines est de manifester des propriétés hypertensives très prolongées lorsqu'elles sont administrées par la voie intramusculaire.

Chez un chien de 16,8 kilogr. et chez lequel la pression carotidienne était relativement haute, 18 cm. de Hg., nous avons injecté, par la voie intramusculaire la dose de 1,5 cc. d'association pressédrine-camphra-



TRACÉ n° 4

Chien V, 16 kg. 8, pression carotidienne : 18 cm. de Hg.

A la ↑ injection intramusculaire de 1 cc. 5 de camphramine-pressédrine

La deuxième partie du tracé qui est prise 37 minutes après la première montre que la pression est restée, durant ce temps, constante.

mine soit une dose de 0,075 cc. par kilogramme qui est une dose faible. Cette dose provoqua cependant une augmentation progressive de la pression carotidienne qui se fixa à un niveau assez élevé sans aucune action secondaire sur le pneumogastrique ; cette hypertension se prolongea pendant une quarantaine de minutes sans varier, puis progressivement elle s'abaissa.

Cette expérience qu'illustre le tracé 4 montre que l'association de camphramine aux nor-éphédrines ne leur a fait perdre aucune de leurs propriétés vasomotrices, mais a diminué leur action sur le pneumogastrique.

b. — Effet sédatif sur les organes musculaires lisses :

Comme tous les sympathomimétiques, la pressédrine a la propriété de relâcher les muscles lisses.

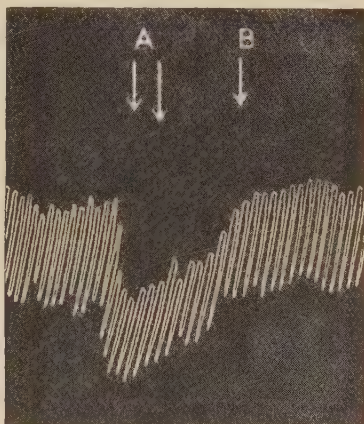
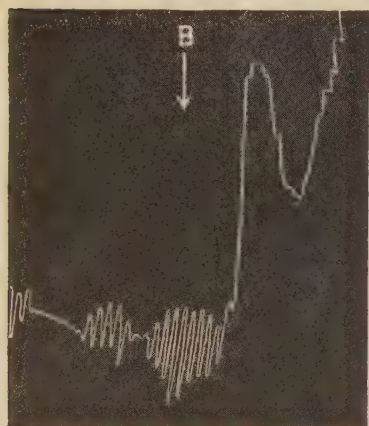
Cet effet, qu'on retrouve complètement dans l'association pressédrine-camphramine, est particulièrement important en ce qui concerne le traitement de l'asthme, car ce syndrome est sous la dépendance d'une contracture des muscles lisses des bronches. L'association pressédrine-camphramine relâche le muscle bronchique normal et le muscle de Reissessen en état de spasme.

De même l'association pressédrine-camphramine provoque l'inhibition du muscle lisse de la *vésicule biliaire*.

Enfin, sur le muscle lisse de l'*intestin*, l'effet sédatif

de l'association pressédrine-camphramine est très net. Nous avons pu le démontrer expérimentalement.

Nous avons employé la technique d'enregistrement des mouvements longitudinaux du muscle intestinal isolé. Nous avons prélevé, chez un lapin fraîchement tué, quelques fragments d'anse jéjunale qui conservaient leur activité rythmique. Nous les avons placés dans du liquide de Ringer-Locke, constamment oxygéné, dans un thermostat à 38°.



TRACÉ n° 4 bis

Nous avons monté un fragment long d'environ 4 centimètres sur un myographe de Gautrelet et nous avons enregistré les mouvements longitudinaux rythmiques de ce fragment isolé sur un cylindre. Pendant toute la durée de l'expérience, l'anse isolée a été constamment parcourue par un courant d'oxygène, bulle à bulle.

C'est dans ces conditions que nous avons enregistré

le tracé. Dans la première partie en B, nous avons ajouté 0 gr. 0005 d'acécoline aux 100 centimètres cubes de liquide de Ringer-Locke contenus dans la préparation. Tout aussitôt le muscle a répondu aux effets de ce parasympathomimétique par une brusque contraction. Dans la deuxième partie, nous avons ajouté en A, $1/3$ de centimètre cube de l'association pressédrine-camphramine puis en B, 0 gr. 0005 d'acécoline : dans ces conditions, on n'observe plus la contracture si nette de la première partie de cette expérience. Ainsi se trouvent démontrées les propriétés inhibitrices de l'association pressédrine-camphramine sur la musculature lisse.

e. — Effet sur le système sympathique :

Vis-à-vis des organes innervés par le système nerveux végétatif, l'association pressédrine-camphramine se conduit comme un sympathomimétique. Son action est absolument semblable à celle de l'adrénaline ou de l'éphédrine. Elle se place entre ces deux corps au point de vue de ses modalités générales d'action.

L'association pressédrine-camphramine agit tout à la fois sur le système nerveux végétatif et local.

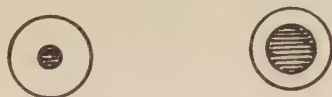
Nous avons pu le démontrer en étudiant ses effets sur la pupille chez le chien, d'abord par injection intraveineuse, ensuite en instillations conjonctivales.

a) *Effet de l'association pressédrine-camphramine en injection intraveineuse chez le chien.*

L'injection intraveineuse d'une dose de l'association pressédrine-camphramine correspondant à 0 gr. 01 de pressédrine par kilogramme chez un chien anesthésié ou non par la chloralose, détermine presque immédiatement une dilatation progressive de la pupille.

A l'aide d'un compas, nous avons suivi la marche de cette dilatation qui nous a semblé maxima 5 minutes après l'injection intraveineuse.

Le diagramme ci-joint, réalisé d'après les mesures effectuées avec notre compas, montre la différence du diamètre pupillaire avant et après l'injection intraveineuse de pressédrine. L'énorme mydriase déclanchée par cet alcaloïde démontre son action sympathomimétique générale.

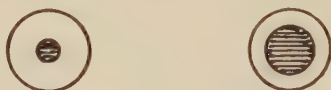


b) Effet sympathomimétique local de l'association pressédrine-camphramine.

Sur un autre chien, anesthésié par la chloralose, nous avons instillé dans le cul de sac conjonctival, de l'œil gauche deux gouttes d'une solution de pressédrine-camphramine. Progressivement, nous avons vu se dilater la pupille de l'œil gauche. La dilatation était maxima après 20 minutes. Comparée à celle de l'œil droit, la pupille gauche montrait une mydriase considérable. Le diagramme réalisé au compas,

comme nous l'avons indiqué, permet de comparer les diamètres des deux pupilles.

Cette expérience démontre l'effet sympathomimétique local de la pressédrine.



d. — Toxicité comparée de la pressédrine et des autres sympathomimétiques :

Nous avons étudié la toxicité de la pressédrine d'après les méthodes indiquées dans l'important rapport de M. le Professeur Tiffeneau sur les Adrénales (Congrès de Thérapeutique de 1933).

Conformément aux indications qu'on trouvera dans cet admirable travail d'ensemble, la noréphédrine et la pseudo-noréphédrine sont beaucoup moins toxiques que l'éphédrine.

La pressédrine offre une toxicité environ six fois moins grande que l'éphédrine. A ce point de vue, son coefficient :

$$\frac{\text{dose active}}{\text{dose toxique}}$$

constitue l'un des plus favorables dans la série des sympathomimétiques. La pressédrine est infiniment moins toxique que l'adrénaline et que tous les dérivés de la phényléthylamine ou de la tyramine à activité sympathomimétique égale.

Cette absence de toxicité expérimentale permet de comprendre l'extrême maniabilité de l'association pressédrine-camphramine en clinique.

Nous avons tenu à vérifier la tolérance pour la pressédrine des différents appareils de l'organisme. Notamment, nous avons cherché quel était l'effet de l'association camphramine — pressédrine sur le fonctionnement du myocarde lorsque ces deux substances sont introduites simultanément par voie intracardiaque. Nous avons constaté que cette injection est toujours bien tolérée et qu'on peut, par cette voie, réaliser, d'une façon particulièrement énergique, les effets toni-cardiaques et sympathomimétiques propres à cette association.

e. — Propriétés cardio-respiratoires de l'association camphramine pressédrine

Dans son traité de Pharmacologie spéciale, Zunz fait remarquer que les analeptiques cardiaques sont des médicaments qui permettent de surmonter soit les états infectieux, soit d'autres états qui apportent des modifications dans l'activité cardiaque.

Il souligne que dans les états dépressifs sans lésion du myocarde, de l'endocarde ou des valvules, ces médicaments augmentent l'amplitude et la fréquence des pulsations et qu'ils méritent l'appellation d'analeptiques cardio-respiratoires.

Nous avons donc étudié, dans l'espoir de mettre d'aussi remarquables propriétés en évidence, l'action

de l'association pressédrine-camphramine sur le cœur et sur la respiration.

a) *Action sur le cœur :*

Pour examiner l'action de l'association pressédrine-camphramine sur les mouvements du cœur du chien, nous avons eu recours à une méthode qui nous a permis d'inscrire les mouvements auriculaires et ventriculaires du cœur *in situ*. Pour pratiquer une telle technique, nous nous sommes strictement conformés aux indications précieuses du traité de Technique Physiologique de Gautrelet.

Chez le chien anesthésié avec du chloralose, nous avons pratiqué la respiration artificielle, puis nous avons incisé sur la ligne médiane du thorax, la peau et les aponévroses ainsi que les masses musculaires ; puis, enfonçant le costotome au-dessous de l'appendice xyphoïde, nous avons sectionné le sternum et nous avons largement ouvert le thorax, en utilisant un écarteur de Tuffier. Refoulant alors les poumons avec du coton, nous avons ouvert le péricarde jusqu'à la base du cœur, et nous avons fixé ce péricarde par quatre points de suture au tissu musculaire voisin. Le cœur se trouve soulevé par le péricarde sur lequel il repose d'ailleurs. L'oreillette est alors percée à l'aide d'une érigne qui est reliée par un fil à un tambour manipulateur relié lui-même par un tube de caoutchouc à un tambour inscripteur. Le ventricule est de la même façon relié



TRACÉ n° 5. — Chien ♀, 7 kg. 600, chloralósé.

En haut : tracé auriculaire ; en bas : tracé ventriculaire. — A la ↑ injection de 0 cc. 5 de camphramine-pressédrine. — Avant le commencement de la deuxième partie du tracé, le chien a reçu 1 mgr. d'atropine. A la flèche de la deuxième partie, injection de 0 cc. 5 de camphramine-pressédrine. — Cette expérience démontre la non-toxicité de la camphramine-pressédrine.

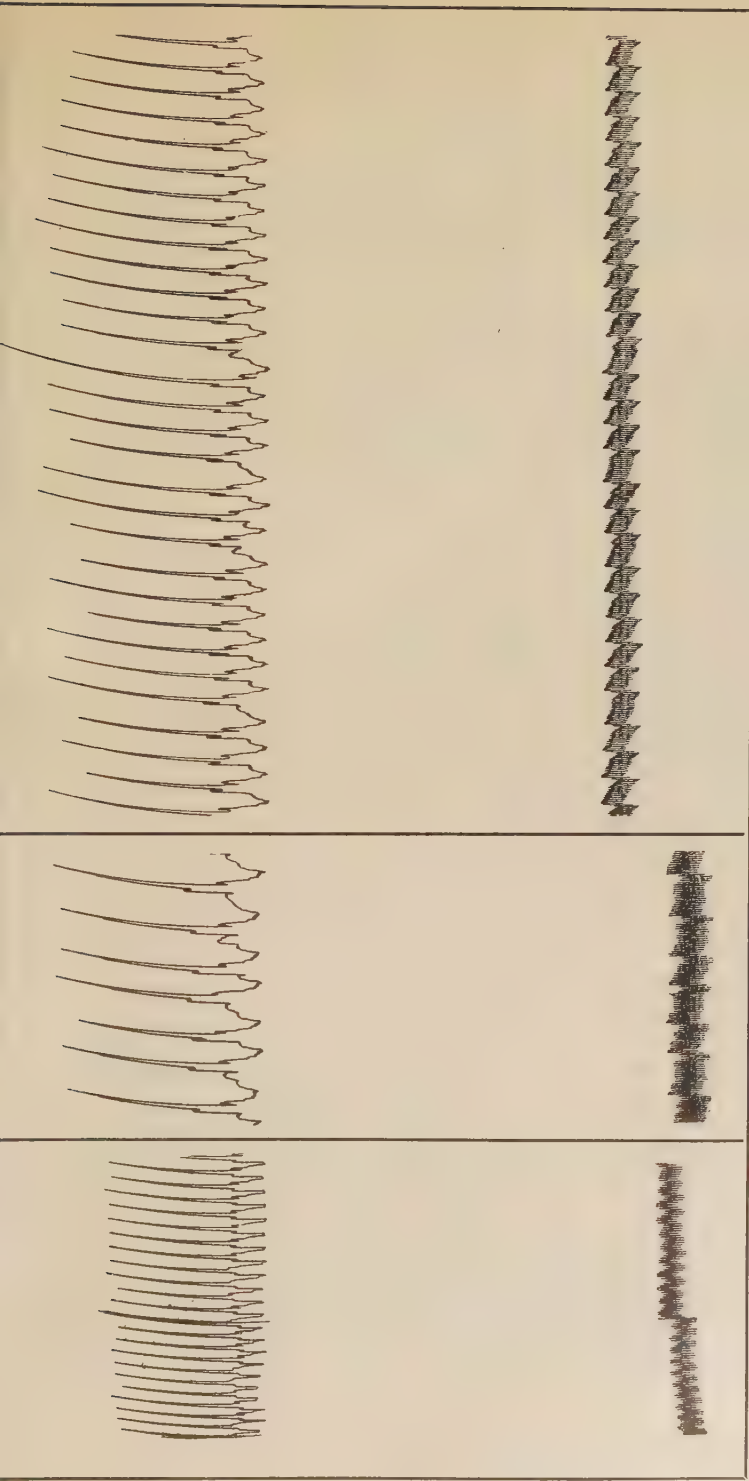
par une érigne à un tambour manipulateur et à un tambour inscripteur. Les mouvements de l'oreillette et du ventricule sont inscrits sur un tambour enregistreur.

Utilisant cette technique, nous avons chez un chien de 7 kg. 6 injecté 0 cc. 5 d'association pressédrine-camphramine, qui ont produit une légère augmentation de l'amplitude auriculaire en même temps qu'un léger ralentissement du rythme cardiaque. Le même chien reçoit à ce moment 1 milligramme d'atropine dans l'espoir de supprimer les effets de l'action sur le pneumogastrique. En effet, après cette injection d'atropine, une nouvelle injection de 0 cc. 5 d'association pressédrine-camphramine, ne produit plus aucun ralentissement du rythme cardiaque, mais, comme on peut l'observer sur le tracé 5, une augmentation légère de l'amplitude auriculaire, ainsi qu'une exagération du rythme cardiaque.

Cette expérience nous montre :

1^o que l'association pressédrine-camphramine est sans effet nocif sur le cœur,

2^e que si l'on supprime l'action vagale, d'ailleurs très faible, ce médicament provoque les mêmes effets que la plupart des analeptiques cardiaques, à savoir une augmentation de l'amplitude cardiaque et une exagération de la fréquence des pulsations cardiaques.



TRACÉ n° 6. — Chien ∇ , 6 kg. 500, chloralosé.

En haut : respiration. En bas : pression carotidienne.

Première partie : Respiration et pression normales.

Deuxième partie : L'animal a reçu en 2 fois, 0 gr. 30 de veronal (intraveineux), rythme respiratoire très ralenti.

Troisième partie : 5 minutes avant, l'animal a reçu par voie intramusculaire, 1 cc. de camphramine-pressédrine.

La pression a dépassé son niveau primitif de 3 cm. de Hg. Le rythme respiratoire est très nettement accéléré.

b) *Action sur la respiration :*

Pour mettre en évidence l'action respiratoire de l'association pressédrine-camphramine, nous avons préféré expérimenter chez un animal dont le « rythme cardiaque » était considérablement ralenti. A cet effet, nous avons injecté primitivement à un chien une substance qui est susceptible de déprimer considérablement la respiration c'est-à-dire une dose forte de véronal.

A un chien de 6 kgr. 5, qui était primitivement anesthésié avec une forte dose de chloralose (0 gr. 12 par kilog.), nous avons injecté une dose de véronal de 0 gr. 30 par la voie intraveineuse. Comme on peut l'observer sur la figure 6, ce barbiturique provoque un ralentissement de la respiration dont le rythme passe de 26 respirations à la minute à 8 respirations par minute. L'injection d'une dose moyenne de l'association pressédrine-camphramine de 1 cc., c'est-à-dire de 0 cc. 15 par kilog. provoque immédiatement une accélération de la fréquence respiratoire ; le nombre des respirations passe très rapidement de 8 à 13 par minute ; une nouvelle injection par la voie intraveineuse d'une même quantité d'association pressédrine-camphramine soit 0 cc. 75 par kilog. accélère encore le rythme respiratoire qui passe à 16 respirations par minute.

Cette expérience montre donc que la respiration déprimée par un barbiturique peut reprendre très

rapidement sous l'influence de petites doses d'association pressédrine-camphramine un rythme qui se rapproche d'un rythme normal.

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE CHEZ L'ANIMAL

En résumé, dans les substances que nous avons étudiées, il faut distinguer, au point de vue pharmacodynamique, deux effets synergiques :

1^o D'une part, une action toni-cardiaque et excito-respiratoire qui revient à la camphramine.

La camphramine est un toni-cardiaque actif et maniable. Elle intervient efficacement pour renforcer l'activité du myocarde.

La camphramine est un analeptique respiratoire de premier ordre. Elle agit doublement sur les centres : d'une part sur les centres bulbaires par le groupement à fonction cétonique de sa molécule ; d'autre part, sur le sinus carotidien par la partie amidée de sa formule.

2^o C'est, à la pressédrine que reviennent les effets hypertenseurs et sympathomimétiques de la substance étudiée. La pressédrine détermine une constriction énergique de toutes les artérioles et capillaires cutanés et musculaires. Mais, fait capital, comme tous les sympathomimétiques de son groupe elle ne détermine pas de constriction des vaisseaux céré-

braux et des artères coronaires. On trouvera une étude complète de cette particularité dans les rapports récents des professeurs Maurice Villaret et Riser et de leurs collaborateurs sur la circulation cérébrale.

La pressédrine, d'autre part, possède un effet sédatif sur les organes musculaires lisses, une action sympathomimétique typique sur les organes innervés par le système nerveux végétatif. C'est à ces effets sur le système nerveux autonome qu'il faut attribuer le pouvoir antichoc de la pressédrine qu'elle partage avec l'éphédrine et l'adrénaline qui appartiennent au même groupe pharmacologique.

Il est particulièrement important d'associer la pressédrine à la camphramine. En renforçant le travail du cœur grâce à la camphramine, on facilite l'excitation du système vasomoteur réalisée par la pressédrine. Loin de déterminer une apnée, comme l'adrénaline, l'association de ces deux drogues provoque une stimulation respiratoire.

Vaso-constricteur, toni-cardiaque, excito-respiratoire, cette association se révèle comme un analeptique total.

C. — RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES SUR L'HOMME NORMAL

Les recherches pharmacologiques que nous venons d'exposer constituent la base essentielle sur laquelle repose l'emploi clinique du médicament. Mais, outre les recherches sur l'animal, il est indispensable, dans toute étude sérieuse d'une substance proposée en thérapeutique, de procéder à des essais sur le sujet normal. Parfois ces essais sont susceptibles de nous révéler des inconvénients particuliers ou de déceler des différences importantes par rapport aux résultats obtenus chez les animaux.

C'est pourquoi, avant d'étudier l'emploi du médicament dans les cas pathologiques, nous croyons bon de rapporter nos recherches physiologiques concernant son action sur le sujet normal.

Nous avons successivement étudié son action sur la pression artérielle, sur le cœur et le poulx, la respiration, le sympathique viscéral et l'appareil pupillaire.

1^o Action sur la pression artérielle :

Pour un médicament destiné à traiter l'hypotension artérielle, les études sur la tension chez le sujet normal ont été menées avec minutie.

Le premier problème consistait à préciser l'action du médicament *suivant ses voies d'introduction*.

On trouvera dans le rapport déjà cité de M. le Professeur Tiffeneau une étude critique de l'action des différents sympathomimétiques suivant leur voie d'introduction. Il est remarquable, en effet, que certains sympathomimétiques très actifs, comme l'adrénaline, soient presque entièrement dépourvus d'action par voie digestive.

Un autre écueil est constitué au contraire par la trop grande brutalité des effets de certaines de ces drogues lorsqu'on les introduit par voie intraveineuse. L'adrénaline fournit l'exemple de ces médicaments qui, chez l'homme, sont difficilement utilisables par voie intraveineuse, en raison de la brutalité de leur action.

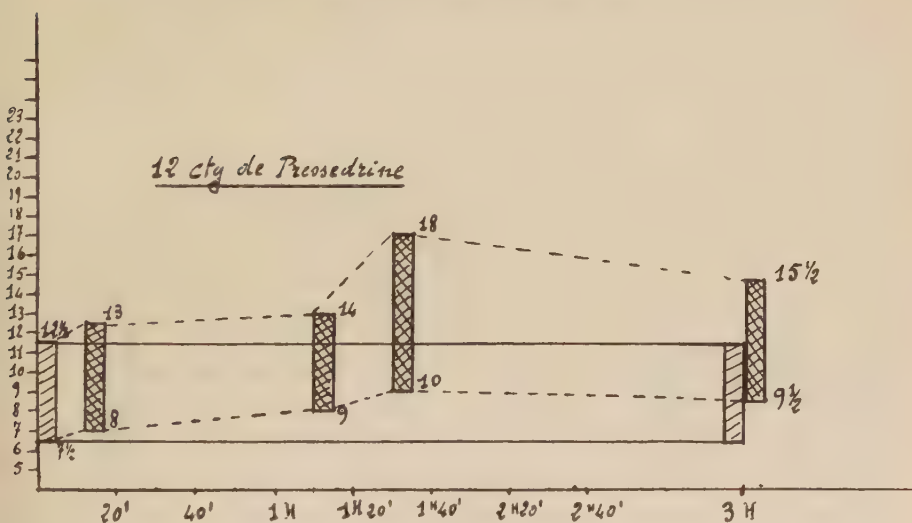
Notre premier soin a donc été de comparer l'action du médicament par voie digestive, par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse.

a) *action par voie digestive :*

Dans une première série d'expériences, nous avons administré à des sujets normaux, le matin à jeun, trois cachets de 0 gr. 04, soit en tout 0 gr. 12 de pressédrine.

La tension artérielle était prise d'heure en heure jusqu'à la troisième heure, dans une première série d'expériences ; jusqu'à la sixième heure dans une deuxième série.

Sous l'influence du médicament, on a vu la pression artérielle monter doucement et progressivement. Chez la plupart des sujets, l'effet tensionnel est déjà net après vingt minutes. Il est toujours réalisé à la quarantième minute. Il est très important au bout d'une heure et demie. Il décroît alors très lentement, se maintenant presque intégralement au bout de



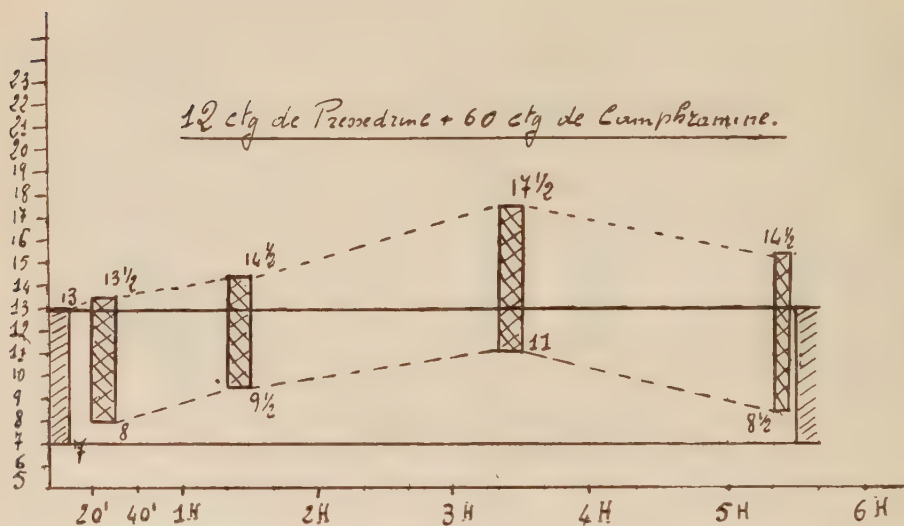
trois heures. Vers la sixième heure, l'effet hypertenseur est encore indiscutable chez la plupart des sujets normaux. Il en est qui restent hypertendus 8 et 10 heures.

Cette longue durée de l'hypertension classe la pressadrine tout à fait en tête des sympathomimétiques utilisés comme hypertenseurs par voie digestive.

A quoi doit-on cette longue durée d'action ? Est-ce à la régularité de l'absorption digestive ? Est-ce à

la lente destruction de la pressédrine dans l'organisme; est-ce, pour prendre une hypothèse chimique, en raison du blocage par une fonction méthyle du chaînon terminal de sa formule ?

Autant de questions que des recherches ultérieures viendront préciser. Un fait demeure : c'est la supériorité considérable de la pressédrine sur l'éphédrine en ce qui concerne la durée d'action.



Nous donnons, à titre de documentation, le protocole d'une de nos expériences.

Il était important de rechercher si la camphramine n'était pas susceptible de modifier les effets tensionnels de la pressédrine lorsqu'on administre simultanément ces deux corps par voie buccale. Sur une autre série de sujets, nous avons donc admi-

nistré simultanément six comprimés d'association pressédrine-camphramine. L'allure générale de l'hypertension n'a pas été modifiée, ni en ce qui concerne l'ampleur de l'élévation tensionnelle, ni en ce qui concerne la durée de celle-ci. Ainsi, on peut associer un toni-cardiaque et un analeptique respiratoire comme la camphramine à un hypertenseur comme la pressédrine, sans modifier l'activité de celui-ci, par voie buccale. Nous donnons ci-contre le protocole d'une de nos expériences.

b) *Effet de la pressédrine en injection sous-cutanée :*

Nous avons administré par voie sous-cutanée des quantités variables de pressédrine et de camphramine en changeant plusieurs fois les proportions respectives de ces deux constituants. Régulièrement, nos expériences se sont classées en deux groupes.

Dans un premier groupe de faits, après injection sous-cutanée de 0 gr. 20 de camphramine et de 0 gr. 05 de pressédrine, on observe une élévation de la pression artérielle qui s'accompagne d'un accroissement de la différentielle tel que, vers la vingtième minute, il semble n'y avoir qu'une hypertension maxima.

Dans un deuxième groupe de faits, on observe une ascension d'emblée globale des deux chiffres de la pression artérielle.

Mais cette divergence dans les résultats s'efface rapidement et, dès la fin de la première heure, on

observe toujours une élévation importante et simultanée des deux chiffres qui mesurent la pression artérielle, la maxima et la minima.

Cette élévation de la pression artérielle se fait donc de façon plus rapide que par voie digestive. Mais elle ne s'accompagne d'aucun malaise, d'aucune réaction générale et l'action hypertensive de la pressédrine est tout à la fois plus importante et mieux tolérée que celle que provoque l'éphédrine.

c) *Effet tensionnel par injection intraveineuse :*

L'administration intraveineuse de pressédrine a été faite par nous d'une façon extrêmement prudente. Nous avons commencé par injecter 0 gr. 005 de pressédrine et 0 gr. 01 de camphramine, puis peu à peu nous avons élevé les doses jusqu'à arriver à une demi-ampoule de cette association, soit 0 gr. 10 de camphramine et 2 gr. 5 de pressédrine.

On peut injecter sans crainte l'association pressédrine-camphramine dans les veines. Contrairement à ce qui se passe lorsqu'on administre une forte dose d'adrénaline dans les veines, cette injection est très bien supportée. Tout au plus, le malade ressent-il lui-même une plus grande facilité de respiration et une énergie plus nette dans les battements cardiaques. Mais il ne se produit ni nausée, ni tremblement, ni état syncopal. Tout au plus, et chez certains sujets seulement, observe-t-on une légère bradycardie.

Malgré cette remarquable tolérance, l'hypertension déclanchée par l'injection intraveineuse du mélange est considérable. En voici un exemple :

Homme de 26 ans. Journalier. Tension artérielle initiale : 14/8. Après injection intraveineuse de 0 gr. 10 de camphramine, 2 cgr. 5 de pressédrine, la pression artérielle passe instantanément à 22/12 et se maintient à ce chiffre pendant 80 minutes, puis diminue doucement et progressivement.

Depuis ces premières expériences, nous savons que plusieurs de nos collègues ont eu l'occasion d'administrer *une ampoule entière*, par voie intraveineuse, correspondant à la dose de 0 gr. 20 de camphramine et de 0 gr. 05 de pressédrine. Ces doses ont été très bien tolérées chez les sujets normaux.

La tolérance est plus remarquable encore dans tous les cas d'hypodynamie artérielle et de collapsus vasculaire. Dans ces cas, on peut administrer sans crainte d'emblée une ampoule intraveineuse et l'on assiste à une véritable *réanimation du cœur et du système vaso-moteur*.

Au total, ce qui se dégage de notre étude, c'est qu'il faut retenir l'extrême progressivité des effets tensionnels du mélange lorsqu'on l'administre par voie digestive, tandis que, par voie sous-cutanée, et encore davantage par voie intraveineuse, c'est un médicament véritablement héroïque. D'autre part, il faut retenir la très longue durée d'action tensionnelle de ce médicament qui le place tout à fait en tête des hypertenseurs.

Enfin, il faut remarquer le maintien et même l'augmentation de la pression différentielle qui indique à quel point le travail du cœur se trouve favorisé au cours de l'hypertension pressédrinique.

2° Effet sur le cœur et sur le pouls :

Cliniquement, les effets toni-cardiaques de l'association pressédrine-camphramine s'observent de façon très nette chez le sujet normal. Immédiatement après l'injection intraveineuse d'une faible dose, ou une heure après l'administration sous-cutanée d'une ampoule, le *pouls* est plus ample, mieux frappé.

A l'auscultation du cœur, les bruits sont plus nets.

A l'écran radioscopique, on voit très bien cette grande énergie de la contraction myocardique. On distingue plus nettement le point G.

Par contre, cet effet toni-cardiaque ne s'accompagne pas *d'extrasystoles*. De même, le malade n'éprouve aucune espèce de sentiment d'angoisse. Cette absence d'impression angineuse est évidemment due au fait que la pressédrine ne détermine pas de contraction des artères coronaires.

3° Action sur la respiration :

Nous avons déjà indiqué que, chez le sujet normal, l'injection sous-cutanée ou intramusculaire, détermine une impression de légèreté respiratoire, d'aisance dans les mouvements du thorax.

Il est facile, à l'aide d'un spiromètre de Verdin, de vérifier l'augmentation du débit respiratoire sous l'influence combinée d'un sympathomimétique et d'un analeptique bulbaire.

On se rend très nettement compte de ces effets respiratoires lorsqu'on utilise le masque de Pech, qui indique directement le débit respiratoire.

Cet effet excito-respiratoire semble surtout sous la dépendance de la camphramine. Il intervient utilement chez les vieux asthmatiques ou, d'autre part, la pressédrine lutte contre le spasme bronchique.

4^o Action sur le sympathique viscéral :

Depuis quelques années, on a appris à étudier l'action des médicaments sur le sympathique des viscères en enregistrant les contractions des muscles lisses du tube digestif à l'aide de sondes introduites dans l'estomac ou le rectum. Le Professeur Danieopolu a publié à ce sujet, des tracés démonstratifs.

Il nous a semblé plus simple d'utiliser la méthode que les Américains ont appliquée à l'étude des sympathomimétiques et qui consiste essentiellement à suivre, sous l'écran radioscopique, les mouvements de l'estomac avant et après l'injection sous-cutanée du médicament.

Dans ces conditions, nous avons pu vérifier à la radio que l'injection sous-cutanée de l'association pressédrine-camphramine, détermine un ralentissement très net des mouvements gastriques. Les incisures

sont moins fréquentes, moins profondes, et, pendant de longs moments, on observe un arrêt complet des mouvements de l'estomac au cours desquels il semble que la poche gastrique se soit nettement dilatée.

Cette vérification radioscopique montre l'effet puissant de l'association pressédrine-camphramine comme sédatif du sympathique gastro-intestinal.

5° Action sur l'appareil pupillaire :

Nos investigations ont été poursuivies à l'aide d'une solution de pressédrine à 2 % dont nous avons introduit 2 à 4 gouttes dans le cul-de-sac conjonctival.

On observe le développement progressif d'une mydriase. La dilatation pupillaire atteint son maximum au bout de 20 minutes et elle peut durer plusieurs heures.

Mais le point qui nous a semblé le plus intéressant consiste dans l'absence de tout trouble de l'accommodation. La pressédrine constitue le *meilleur mydriatique non cycloplégique*, et sa supériorité sur l'atropine nous apparaît ainsi bien établie.

Il y aurait le plus grand intérêt à étudier systématiquement l'action de la pressédrine dans tous les cas où l'on désire réaliser une mydriase sans trouble de l'accommodation.

L'ensemble des recherches physiologiques que

nous avons effectuées chez le sujet normal, nous autorise à émettre les *conclusions* suivantes.

L'association pressédrine-camphramine constitue un hypertenseur maniable par voie digestive, très actif par voie sous-cutanée, extrêmement puissant et pourtant non dangereux par voie intraveineuse.

C'est un tonicardiaque qui ne détermine aucun trouble clinique tel que palpitations, extrasystoles impression angineuse.

C'est un analeptique respiratoire.

C'est un sympathomimétique viscéral qui détermine de la sédation des spasmes musculaires lisses du tube digestif.

C'est un mydriatique puissant, qui contrairement à l'atropine, n'est pas cycloplégique.

D. — EXPÉRIMENTATION PHARMACOLOGIQUE CHEZ LE SUJET NORMAL

Les expériences que nous venons de rapporter établissent sans conteste les puissants effets pharmacologiques de l'association pressédrine-camphramine.

Néanmoins, son emploi clinique pouvait se trouver entravé pour des raisons purement pharmacologiques. Il importait donc, avant de l'employer chez le malade, de vérifier si sa tolérance était bonne et s'il ne prêtait pas à des phénomènes d'accoutumance ou d'effet toxique accumulatif.

1^o Tolérance générale.

Au cours des recherches que nous venons de rapporter, nous avons eu plusieurs fois l'occasion d'indiquer l'excellente tolérance générale au médicament. C'est ainsi, par exemple, qu'il ne provoque pas d'insomnie, contrairement à ce que détermine parfois l'éphédrine, et qu'il n'entraîne ni palpitations, ni tremblements, à l'inverse de ce que déclanche souvent l'adrénaline.

2° Tolérance suivant la voie d'introduction.

a) *Tolérance digestive.*

Même à forte dose l'association pressédrine-camphramine est bien tolérée par voie digestive. Le malade conserve un bon appétit. Il ne présente pas de troubles gastriques : d'ailleurs, nous avons vérifié sous l'écran radioscopique que, loin d'exciter le péristaltisme de l'estomac, le médicament l'atténue. Enfin, il ne trouble pas la digestion.

b) *Tolérance hypodermique.*

L'association pressédrine-camphramine est très bien résorbée par le tissu cellulaire sous-cutané. La constatation est de grande importance.

En effet, beaucoup de dérivés du camphre sont mal tolérés par le tissu cellulaire sous-cutané. Plusieurs d'entre eux déterminent des nodosités inflammatoires. Certains sont même capables de provoquer des abcès de fixation. Au contraire, la camphramine est très facilement résorbée par le tissu sous-cutané.

De même, parmi les sympathomimétiques, il en est qui sont très mal supportés par voie hypodermique. Le meilleur exemple qu'on en puisse donner est celui de l'adrénaline. Celle-ci est si mal tolérée par le tissu sous-cutané qu'elle peut déterminer des gangrènes locales par vaso-constriction prolongée. Au contraire, la pressédrine se résorbe aisément par

la voie sous-cutanée et elle ne détermine jamais de gangrène locale.

c) *Tolérance intraveineuse.*

Dans un précédent chapitre nous avons étudié l'action de l'association pressédrine-camphramine sur la pression artérielle par voie intraveineuse. Rappelons que celle-ci est parfaite pour des doses qui déterminent des hypertensions impressionnantes.

3° Recherches sur l'absence d'accoutumance.

L'absence d'accoutumance à la pressédrine a déjà fait l'objet d'un travail de H. Besson, publié à la Société de Biologie. Cet auteur a montré que la pseudo-noréphédrine, injectée plusieurs fois de suite, à l'animal, produit régulièrement les mêmes effets.

Ce travail se rapporte uniquement à des données expérimentales et il est bien évident que si l'on surchargeait la circulation d'un animal par d'incessantes injections de pressédrine, on arriverait tout de même à modifier les effets tensionnels de celle-ci.

Aussi nous a-t-il paru important de reprendre la question au point de vue clinique. Ayant vérifié que la pressédrine avait une durée d'action de 6 heures en moyenne (4 heures au minimum, 8 à 10 heures au maximum), aux doses que nous avons employées par voies sous-cutanée et digestive, nous avons administré régulièrement le médicament aux mêmes doses par voie sous-cutanée toutes les six

heures pendant deux jours et nous avons constaté une réponse fidèle de la pression artérielle aux effets du médicament.

D'autre part, une large expérience clinique portant sur un très grand nombre de sujets hypotendus, traités quotidiennement par des comprimés du médicament, nous a permis de constater que leur pression artérielle se trouve relevée en permanence sous l'effet continu de cette substance, sans déterminer par conséquent aucun phénomène d'accoutumance.

4^o Recherches sur l'absence d'effet toxique ou cumulatif.

C'est au cours de ces mêmes expériences poursuivies à longue échéance chez les sujets hypotendus, qu'il nous a été permis de constater l'absence de tout effet toxique ou cumulatif. Les deux constituants du médicament s'éliminent en toutes circonstances par le rein qui est très perméable à ces cristalloïdes de molécule relativement petite. On n'observe aucun effet secondaire sur le cœur, le foie ou le tractus digestif. Au contraire, il semble que l'administration régulière du médicament chez les sujets atteints d'hypodynamie vasculaire, réalise une véritable gymnastique circulatoire dont l'effet est de réadapter les vaisseaux à leur contenu.

DEUXIÈME PARTIE

A. — ÉTUDE DE LA PRESSÉDRINE ET DE LA CAMPHRAMINE EN THÉRAPEUTIQUE

L'étude chimique, pharmacodynamique et physiologique nous a montré que la pressédrine se rangeait dans le groupe des sympathomimétiques dont l'adrénaline est le représentant le plus anciennement connu. Depuis, d'autres substances sont venues se ranger dans ce groupe ; parmi celles-ci, on peut citer comme les plus couramment employées en France : l'éphédrine et ses dérivés ; en Allemagne on emploie surtout l'éphédrine racémique (éphétone) et le paraméthylamino-éthanol-phénol (sympathol), aux États-Unis le levométhylaminoéthanol-phénol (néosynéphrine) et la méthylphénylméthylamine (benzédrine), en Angleterre, l'épinine.

Tous ces corps présentent une formule chimique différente, mais se rapprochent par des propriétés pharmacodynamiques et physiologiques communes. Parmi les différentes propriétés des sympathomimétiques, il en est une particulièrement importante pour l'appréciation de leur valeur : c'est l'effet

hypertenseur déterminé par la vaso-constriction qu'ils provoquent.

Cette action sur le système vasculaire, se traduisant par une hypertension est en effet de beaucoup la plus intéressante tant au point de vue pharmacodynamique qu'au point de vue de ses applications thérapeutiques.

Cette action présente d'ailleurs des modalités différentes suivant le produit employé et suivant son mode d'administration ; c'est ainsi que l'adrénaline provoque une hypertension brutale de courte durée, suivie d'une phase d'hypotension ; l'éphédrine et les sympathomimétiques provoquent une hypertension moins brutale et plus durable (huit fois plus pour l'éphédrine que pour l'adrénaline) et non suivie d'hypotension.

Cette action si importante des sympathomimétiques, nous l'avons mise en évidence chez l'animal pour la pressédrine, au cours d'expériences rapportées aux pages 3 et 4 de notre travail et illustrées par le graphique n° 1. Notons que l'action hypertensive de la pressédrine présente des caractères très intéressants en vue de son emploi en thérapeutique, caractères qui se sont d'ailleurs vérifiés à l'expérimentation en clinique et qui la rendent plus maniable et plus efficace que les autres sympathomimétiques : action puissante, mais non brutale, progressive, et surtout durable.

La pressédrine possède en outre les mêmes propriétés que les autres substances auxquelles elle

s'apparente. Effet sédatif sur les fibres musculaires lisses, intestin, bronche (expérience et tracé page 10); effet mydriatique sur la pupille.

La pressédrine est donc un sympathomimétique que nous pouvons employer en thérapeutique au même titre que l'adrénaline ou l'éphédrine.

Cependant, dans nos applications thérapeutiques, nous lui avons toujours associé la camphramine.

La camphramine est un analeptique cardiaque et respiratoire total comme en font preuve les expériences rapportées pages 8 et 9, tracés 5 et 6.

On sait, en effet que les sympathomimétiques ont un effet dépresseur sur la bulbe et sur le cœur. Cette action diffère considérablement, suivant les produits auxquels on s'adresse. Ainsi l'adrénaline produit une bradycardie avec augmentation de la pression différentielle. Il en est de même pour l'hordénine. Cependant, à ce point de vue, l'éphédrine semble la plus nocive. Citons à ce propos, M. René Hazard (1). « Il ne faut l'employer (éphédrine) qu'avec précaution en raison de son action dépressive sur le cœur. Cet effet dépresseur respiratoire et myocardique peut être corrigé en associant aux sympathomimétiques des drogues douées d'un effet stimulant sur les centres cardiaques et respiratoires (caféine, camphre, etc.). »

Quoique la pressédrine ne nous ait pas paru au cours de notre expérimentation, présenter un effet

(1) R. HAZARD, *Pratique médico-chirurgicale*, t. III, page 579, Ed. Masson, Paris.

dépresseur et respiratoire net, nous avons préféré l'associer à la camphramine pour pallier à cet effet s'il se produisait.

D'autre part, une deuxième raison nous a poussés à réaliser cette association. C'est le fait qu'en clinique on se trouve très fréquemment en présence de malades dont l'état réclame l'administration simultanée d'un analeptique respiratoire et hypertenseur et d'un cardiotonique.

Ainsi se justifie l'association de deux drogues dont les indications sont souvent rencontrées dans la pratique journalière.

Maintenant il nous faut préciser les indications de cette association médicamenteuse et fixer les limites de son domaine thérapeutique. Ces indications se confondent avec celles des autres sympathomimétiques, l'adjonction de la camphramine lui assurant cependant un avantage net sur ceux-ci pour les raisons déjà exposées plus haut.

Le domaine des sympathomimétiques en thérapeutique est vaste. Nous allons essayer de le préciser d'une façon schématique.

Ils trouvent leur principal emploi en thérapeutique vasculaire où sont mises à profit leurs propriétés hypertensives. C'est dire qu'ils seront indiqués dans tous les états s'accompagnant d'hypotension. On peut considérer d'abord :

Les hypotensions symptomatiques aiguës :

a) Le collapsus cardio-vasculaire avec hypotension aiguë dont les hémorragies fournissent un bon exemple.

b) Les états de choc où l'on observe toujours un effondrement tensionnel parfois considérable. Ces états de choc pouvant avoir des causes variées : le choc anaphylactique déclanché par l'ingestion ou l'injection d'un produit le plus souvent un albuminoïde auquel l'organisme a été sensibilisé. Le type en est fourni par les accidents déterminés par l'injection de sérum.

A côté du choc protéique, on peut placer la crise nitritoïde consécutive à une injection d'un produit arsénical et dont le traitement héroïque est l'administration d'un sympathomimétique.

Citons encore le choc traumatique consécutif à des traumatismes graves.

Le choc opératoire,

Le choc obstétrical,

Le choc des grands brûlés, de pathogénie plus complexe.

Dans tous ces états de choc, il y a une insuffisance nette des vaso-constricteurs se traduisant par un effondrement de la pression artérielle, d'où l'efficacité remarquable des sympathomimétiques.

c) Les hypotensions symptomatiques dans les ma-

ladies infectieuses représentent une indication courante de ces substances.

On sait en effet que l'hypotension est un symptôme habituel des maladies infectieuses, elle est due à un collapsus vasculaire auquel s'associe pour une part dans certains cas un collapsus cardiaque.

La fièvre typhoïde offre un bel exemple de maladie hypotensive. C'est au cours de son évolution que peuvent éclater des accidents brutaux dramatiques, réalisant le collapsus typhique. Brusquement, sans prodrome, la température monte, le malade présente un état de choc impressionnant : pâleur, anxiété, cyanose, refroidissement, respiration courte, superficielle, rapide, effondrement de la tension artérielle. La mort survient rapidement ou l'accès guérit sans laisser de traces sous l'influence du traitement d'urgence.

Un peu analogue, mais plus grave encore, la syncope peut amener la mort rapide au cours de la fièvre typhoïde.

On a beaucoup insisté sur la pathogénie de ces accidents que l'on a longtemps mis sur le compte de la myocardite typhique. Cependant, devant la rareté des cas où l'examen nécropsique avait démontré une myocardite typhique, la plupart des auteurs admettent actuellement à l'origine de ces accidents un collapsus vasculaire lié à une défaillance des centres nerveux qui président au maintien du tonus vasculaire. D'où l'emploi rationnel et efficace des sympathomimétiques dans les accidents aigus, en

laissant toute son importance à l'action de la myocardite et du collapsus cardiaque dans les accidents subaigus ou chroniques.

Les autres maladies infectieuses, grippe, scarlatine et diphtérie maligne peuvent offrir également des exemples de collapsus cardio-vasculaires aigus dont la pathogénie et le traitement se rapprochent des accidents décrits dans la fièvre typhoïde.

Une autre indication des sympathomimétiques se trouve réalisée par la syncope blanche survenant au début d'une anesthésie générale.

On les emploiera encore dans l'insuffisance surrénale aiguë bien connue depuis les travaux de Sargent et Léon Bernard.

Dans la maladie d'Addison leur administration sera un adjuvant des autres traitements récemment décrits, extrait cortico-surrénal et chlorure de sodium.

Les hypotensions chroniques forment la deuxième partie du domaine des sympathomimétiques en thérapeutique vasculaire.

C'est d'abord :

a) L'hypotension artérielle permanente d'allure idiopathique étudiée ces dernières années par Lian et Blondel à Paris et Dumas à Lyon, qui ont rassemblé les éléments fonctionnels de ce syndrome ; fatigabilité, tendance aux lipothymies et aux syncopes, troubles circulatoires des extrémités des membres.

Dans ces hypotensions mal tolérées, on emploiera des vasoconstricteurs qui donnent de bons résultats.

b) Citons encore les hypotensions orthostatiques.

En dehors de ses applications en pathologie vasculaire, la médication sympathomimétique trouve son emploi dans toutes les formes d'asthme. Elle agit en effet sur le mécanisme physiopathologique de la crise d'asthme qui reste toujours la même quelle qu'en soit la cause : Elle possède en effet une action sédative nette sur le spasme des muscles de Reissessen, spasme qui provoque la crise.

Dans diverses autres circonstances, on emploiera souvent avec succès les sympathomimétiques, principalement dans certains états s'apparentant de très près aux phénomènes de choc ou de sensibilisation.

En pathologie digestive, leur emploi rendra de grands services dans tous les cas de spasme siégeant en un point quelconque du tractus digestif : colites et entérites spasmodiques, gastrite hypersthénique. Chez certains malades souffrant de troubles variés, on pourra incriminer une rupture de l'équilibre vago-sympathique. On mettra alors en œuvre la médication sympathomimétique qui seule pourra rétablir l'équilibre en renforçant le tonus du sympathique.

Voici donc résumées les principales indications thérapeutiques les plus courantes des sympathomimétiques. On voit qu'en de nombreux cas l'association d'un tonicardiaque leur est utile et même nécessaire si l'on veut obtenir un résultat complet.

Dans un domaine si vaste, nous ne pouvions songer à expérimenter l'association de pressédrine et de camphramine dans chaque cas particulier. Aussi nous

sommes-nous limités à l'étude de quelques-unes de ses indications qui nous ont paru les plus intéressantes. Soit intérêt démonstratif, certains cas nous permettant mieux que d'autres de mettre bien en évidence l'efficacité de notre thérapeutique, soit intérêt pratique, notre étude ayant porté sur le traitement d'affections rencontrées très fréquemment en clinique.

Les observations qui vont suivre porteront donc sur le traitement et les résultats obtenus par l'association de pressédrine et camphramine au cours d'états aigus, subaigus ou chroniques.

B. — OBSERVATIONS

PREMIER GROUPE

Notre premier groupe d'observations porte sur un certain nombre de cas que nous avons rangés dans le 1^{er} chapitre de notre classification sous le nom d'*hypotensions aiguës symptomatiques*.

Ce groupe comprend des malades présentant un tableau clinique où le collapsus cardio-vasculaire occupe une place importante et d'autres malades présentant des accidents de pathogénie plus obscure et que l'on désigne en clinique sous le nom « d'état de choc ».

OBSERVATION N° 1

Communiquée par le Dr D... de Paris

M^{me} S..., âgée de 32 ans, présentant un lichen plan est traitée par des injections de sulfarsénol.

Après progression régulière des doses n'ayant entraîné aucun accident, M^{me} S..., reçoit le 4 janvier au soir une injection d'une ampoule de 0 etg. 48 de sulfarsénol. Cinq heures environ après, M^{me} S... présente une céphalée intense et des vomissements alimentaires, puis bilieux. Le lendemain matin, 5 janvier, le Dr D... est appelé auprès de M^{me} S... Il est en présence d'une malade en état de coma vigile qui s'est installé après quelques phénomènes convulsifs.

Le facies est vultueux, la respiration accélérée. On ne trouve pas de signe de localisation (la malade n'a absorbé aucun toxique). Le pouls est rapide : 110. Les bruits du cœur normaux. La T. A. est abaissée 9.3. La température est à 37.

Les accidents toxiques, évoquent le tableau d'une crise nitritoïde, sans cependant en avoir la brutalité d'apparition. Ils se rencontrent rarement au cours du traitement arsenical. Pourtant, le médecin pose ce diagnostic, et pratique une injection sous-cutanée de 1 milligramme d'adrénaline et de 0 cgt. 60 de camphre-spartéine.

L'état de la malade semblant empirer, une heure plus tard, le Dr D... pratique une injection poussée très lentement de deux ampoules de camphramine-pressédrine. Peu après, l'état de la malade s'améliore, la dyspnée s'atténue ; l'état comateux disparaît. La T. A. remonte à 10 1/2-5. La malade garde, cependant, une céphalée assez vive et un état de prostration accentué.

L'après-midi, elle reçoit encore deux injections intramusculaires d'une ampoule de camphramine-pressédrine.

Le lendemain, la malade est très améliorée. La T. A. est à 12-7. Elle ne garde qu'une légère céphalée.

Le surlendemain, le 7 janvier, elle peut reprendre ses occupations.

OBSERVATION N° 2

Communiquée par le Dr D...

Le Dr D... est appelé le 6 janvier 1937, à 9 heures du matin chez un homme qui faisait un accident sérique grave, à la suite d'une injection de sérum antitétanique reçue la veille : il trouve un malade présentant un état présyncopal, un pouls filant et presque imperceptible, une urticaire géante. Les extrémités sont fortement cyanosées, la face

marbrée et cireuse, la respiration est difficile, le malade semble avoir de l'œdème de la glotte. La T. A. est à 3. La minima est imprenable.

Le Dr D... pratique une injection intraveineuse d'une ampoule de camphramine-pressédrine. Une heure après, la respiration s'améliore et la pression est passée à 6. Trois heures après, le malade reçoit une deuxième injection intraveineuse d'une ampoule. L'œdème diminue, l'urticaire pâlit, et le pouls est mieux frappé et à 3 heures la T. A. atteint 9-4.

On pratique une troisième injection intraveineuse, d'une ampoule à la suite de laquelle la T. A. a atteint 12-7 à 6 heures du soir ; l'urticaire a presque disparu ; la respiration est devenue normale, le pouls est ample et bien net. Le malade est levé, parle et se sent, dit-il, « l'esprit brumeux ».

Plus tard, dans la soirée, on pratique une dernière injection sous-cutanée, cette fois, pour maintenir le résultat obtenu.

Le lendemain matin, le malade est revenu à son état normal. La T. A. est à 12-7.

OBSERVATION N° 3

M. M..., 38 ans, convalescent de fracture de jambe, à l'Asile National, se fait, le 17 décembre 1936, au cours d'une chute, une plaie anfractueuse et souillée de la main gauche. Ce blessé reçoit une injection de sérum antitétanique purifié de l'Institut Pasteur, de 10 cc. C'est, à sa connaissance, la première injection de sérum qu'il reçoit.

Le 27 décembre, 10 jours plus tard, nous sommes appelé à revoir de nouveau M. M...

A ce moment, il présente une céphalée accentuée, des nausées, des arthralgies multiples. Il accuse, également,

un prurit intense des membres inférieurs et du tronc. A l'examen, nous trouvons : un œdème léger des paupières, un érythème étendu en larges aréoles recouvrant le thorax, l'abdomen, les cuisses, présentant par endroit des éléments papuleux, rosés à la périphérie, du type urticarien.

La température est à 38°7, le pouls à 96, la T. A. au Vaquez-Laubry est de 10-6. Les urines quoique rares, sont sans albumine. En présence de cet accident sérique, nous instituons un traitement par la camphramine-pressé-drine à la dose de 3 ampoules par jour en injections intramusculaires.

Le soir, la température reste à 39°. Les symptômes ne sont pas amendés, sauf le prurit.

Notre malade accuse, le lendemain, une diminution nette du prurit. La température est de 38°, le pouls à 90 et la T. A. de 12-8. L'éruption ne semble pas modifiée.

On pratique, dans la journée, deux nouvelles injections du médicament.

Le 30 décembre, on ne note plus que quelques éléments urticariens de la cuisse gauche. Le prurit a disparu. La température est de 36°8, le pouls à 82, la T. A. de 13 1/2-9. La céphalée, les arthralgies n'ont pas laissé de trace, et le malade quitte la salle de traitement.

OBSERVATION N° 4

M. Louis C..., 32 ans, comptable, a été traité à l'Hôpital Saint-Antoine, pour insuffisance hépatique.

Le 20 décembre 1936, il vient consulter, un matin, pour un prurit intense qui l'a tenu éveillé une partie de la nuit.

A l'examen, nous notons sur le thorax et les avant-bras une éruption papuleuse, rose pâle. Les éléments de consistance ferme, très prurigineux sont apparus subitement. La veille au soir, notre malade a mangé du poisson. Nous

sommes en présence d'une poussée d'urticaire. M. C... nous confirme que depuis quelques mois il observe ce phénomène à chaque ingestion de poissons ou de coquillages.

Le pouls et la température ne présentent rien de particulier, La T. A. est à ce moment de 12-7.

Ce malade reçoit, dans la journée, deux injections sous-cutanées de camphramine-pressédrine.

Le soir, le prurit est un peu moins intense, l'éruption a notablement diminué à la partie antérieure du thorax et sur les bras.

Le 21 décembre, nous notons l'apparition de papules œdémateuses au niveau des cuisses et des jambes ; la T. A. est toujours à 13-8. On pratique, de nouveau, l'injection de deux ampoules de camphramine-pressédrine dans la journée.

Durant la nuit, les symptômes s'amendent et le surlendemain nous ne retrouvons que quelques papules sur les avant-bras.

M. C... reçoit une nouvelle injection de camphramine-pressédrine.

Le soir, nous revoyons notre malade qui ne présente plus de trace d'urticaire. La T. A. se maintient toujours à 13-8.

OBSERVATION N° 5

Communiquée par le Dr G...

Le Dr G... est appelé, le 17 décembre 1936, dans les circonstances suivantes : un paysan était occupé auprès de sa charrette, lorsque par suite d'un mouvement brusque de l'attelage il est heurté au creux épigastrique par le timon. Il tombe à terre et perd connaissance. Vingt minutes après l'accident, le Dr G... examine le blessé qui présente un état de choc très accentué. État syncopal, pouls filant,

dyspnée, refroidissement des extrémités ; T. A. abaissée. Il pratique une injection intraveineuse d'une ampoule de camphramine-pressédrine. Le malade se rétablit très rapidement, et peut reprendre ses occupations le lendemain.

OBSERVATION N° 6

Communiquée par le Dr C...

M^{lle} V..., 24 ans est soignée pour une fièvre typhoïde. Au cours du deuxième septenaire, M^{lle} V... présente brusquement un état de collapsus cardio-vasculaire. La température tombe de : 40° à 36°, le pouls est à 120, petit, filant ; la T. A. est tombée à 5-2. Les bruits du cœur sont un peu sourds.

Le Dr C... fait une injection intraveineuse de 1/4 de milligramme de ouabaine. Au bout d'un moment, survient une légère amélioration qui se traduit par un ralentissement du pouls qui est mieux frappé. La T. A. passe à 7-4. Deux heures après, le mieux ne s'étant pas accentué, on pratique une injection intra veineuse d'une ampoule de camphramine-pressédrine, qui rétablit rapidement le tonus cardio-vasculaire. Et les accidents disparaissent sans laisser de trace dans la suite de l'évolution de la maladie.

OBSERVATION N° 7

M. R... âgé de 33 ans, est envoyé le 12 décembre à l'Asile National des Convalescents, en convalescence de bronchite aiguë.

Le 17 décembre, R... présente une céphalée intense, accompagnée de courbatures généralisées. La température est à 39°5.

L'examen ne révèle qu'une légère angine rouge. Aucun symptôme pulmonaire. On ordonne la médication habituelle. Antiseptique général, en injections, repos, régime.

Le 19, la température tombe à 37°3 pour remonter le soir à 39°8. L'angine reste discrète. Le cœur est normal. Aucun signe de localisation pulmonaire. Les urines diminuées ne contiennent pas d'albumine. La T. A. est à 12-8 au Vaquez. On pose le diagnostic de grippe. On poursuit le traitement antiinfectieux et toni-cardiaque.

Au quatrième jour de la maladie, au matin, l'état général s'aggrave. La température a baissé à 38°1 mais le malade paraît très asthénisé, il répond difficilement aux questions et présente un état d'indifférence inaccoutumé. Le pouls est rapide, 112, dissocié d'avec la température. Les bruits du cœur sont normaux, tachycardie. La T. A. est abaissée à 9-6. L'examen des poumons et autres appareils ne révèle rien de particulier. On injecte, alors, une ampoule de camphramine-pressédrine, intramusculaire, que l'on renouvelle l'après-midi. Dans la soirée, l'état général semble meilleur. L'adynamie persiste, mais moindre, la tachycardie a diminué : 100 pulsations à la minute. La T. A. est à 10 1/2-6 1/2.

On ordonne une nouvelle injection pour la nuit.

Le lendemain matin, l'état général est satisfaisant : la température se maintient à 38°, le malade paraît plus éveillé, la T. A. est à 11-6 1/2.

On poursuit les injections de camphramine-pressédrine à la cadence de deux par jour, parallèlement au traitement habituel anti-infectieux.

Au septième jour, le malade est apyrétique.

La T. A. s'est maintenue aux alentours de 12-7 et il n'est pas survenu de nouveaux phénomènes de collapsus.

OBSERVATION N° 8

M. G..., âgé de 19 ans, est envoyé à l'Asile National des Convalescents, le 2 décembre 1936, après une hospitalisation de 25 jours.

Il a été soigné pour une diphtérie.

A son arrivée, on est en présence d'un malade amaigri, pâle, très asthénisé. L'appétit est diminué.

L'examen ne révèle rien de particulier. On note, cependant, une T. A. abaissée à 10-6. La numération globulaire montre une légère anémie à 4.000.000 globules rouges. Valeur globulaire 50 %. On met le malade au repos. On ordonne de l'extrait de foie par la bouche, et une injection de camphramine-pressédrine tous les jours.

Sous l'influence de ce traitement, la T. A. augmente. Au 3^e jour, elle passe à 11-6 1/2. Au 7^e jour, elle est à 12-7. L'état général est meilleur. L'appétit a reparu. L'asthénie diminuée. On poursuit le traitement. Au 12^e jour, la T. A. est stabilisée à 12 1/2-7. Le malade se sent bien et nous quitte le 15^e jour, pour terminer sa convalescence chez lui.

Ce groupe d'observations réunissant des observations de malades atteints de collapsus cardio-vasculaire aigu, traités par l'administration de pressédrine-camphramine, présente un intérêt multiple.

De cette étude ressort, en effet, une notion importante : c'est l'efficacité incontestable du produit, dont la pressédrine paraît, cependant, être le facteur prépondérant. Efficacité qui s'est même affirmée là où une substance pourtant très active, telle que l'adrénaline avait échoué (observation n° 1).

De cette efficacité même découle la notion de puissance, et de rapidité d'action de la drogue, puisque les accidents traités avaient un caractère accentué de gravité et nécessitaient un traitement énergétique agissant rapidement (Observations 1-2-5-6).

De plus, l'étude des observations 1-2-5 révèle un caractère important de la pressédrine : c'est la possibilité d'agir d'une façon rapide et puissante en injectant le médicament par voie intraveineuse sans avoir à redouter d'accidents graves, alors que l'on hésitera toujours à emprunter la même voie pour administrer d'autres sympathomimétiques tels que l'adrénaline par exemple. Cette particularité tenant à la progressivité d'action de la pressédrine, lui assure donc un avantage net sur les autres sympathomimétiques dans tous les cas où la brutalité et la gravité des accidents exigent une thérapeutique également rapide.

DEUXIÈME GROUPE D'OBSERVATIONS

Dans le 2^e groupe, nous rapportons 3 observations de malades présentant une HYPOTENSION ARTÉRIELLE CHRONIQUE D'ALLURE IDIOPATHIQUE.

OBSERVATION N° 9

M. B..., surveillant à l'Asile National des Convalescents, âgé de 48 ans, réformé de Guerre pour ulcus gastrique. B... présente, en janvier 1935, une recrudescence de ses crises douloureuses, accompagnée de vomissements.

Une radioscopie de l'estomac montre une sténose serrée du pylore. En février 1935, on pratique une gastrectomie. Les suites opératoires sont normales.

Depuis, le malade ne souffre plus, mais depuis 1936, il accuse une fatigabilité extrême et, pendant son service, une tendance aux lypothymies. Le malade ne souffrant plus, n'y accorde que peu d'attention, attribuant son état aux suites opératoires. En novembre 1936, il vient nous consulter alarmé par une syncope.

L'examen somatique ne nous révèle rien. Une numération globulaire montre un taux d'hémoglobine et un nombre de globules rouges normaux.

Mais la T. A. au Vaquez montre une hypotension manifeste à 9-4.

Nous pensons que les phénomènes fonctionnels accusés

par notre malade sont conditionnés par cette hypotension, et nous prescrivons un traitement hypertenseur par une injection sous-cutanée quotidienne de pressédrine-camphramine.

Nous revoyons le malade 8 jours plus tard. Le malade n'a plus présenté de syncope. Sa fatigabilité a diminué. La T. A. est à 10-5. Nous prescrivons de poursuivre le traitement en pratiquant une injection aux mêmes doses, matin et soir.

Au bout de 10 jours, le malade revient nous voir très amélioré. L'état général est meilleur. L'asthénie a notablement diminué. La T. A. est à 11-6.

Depuis 4 mois, le malade fait des cures régulières de 20 jours par mois, à raison d'une injection tous les jours de pressédrine-camphramine.

La T. A. s'est stabilisée à 11-6. Son état général est très amélioré.

OBSERVATION N° 10

M. R..., étudiant en Sciences, de nationalité Russe, âgé de 24 ans, est envoyé à l'Asile National des Convalescents, le 16 décembre 1936, après un séjour de 8 jours à l'Hôpital où il était entré pour des troubles apparus depuis un mois, environ.

Il se plaignait d'une asthénie marquée, s'accompagnant d'inappétence et d'insomnie. Il avait maigri sensiblement. De plus, il présentait une nervosité inaccoutumée, une incapacité totale à poursuivre ses études, et une légère tendance hypocondriaque.

On note, dans ses antécédents, un surmenage intellectuel et physique qui semble être, à l'origine de ces divers troubles fonctionnels.

A son arrivée, à l'Asile National des Convalescents, son

état est peu amélioré. L'examen somatique ne nous révèle rien de particulier. L'examen psychique ne met en évidence aucun trouble systématisé. Mais la T. A. est basse comme on le constate chez beaucoup de ces malades. Au Vaquez, 9 1/2-5. Nous mettons le sujet au repos complet. Nous ordonnons 10 centigrammes de gardénal par jour et une injection sous-cutanée matin et soir de pressédrine-camphramine. Revu au 6^e jour du traitement, on note une atténuation des divers troubles fonctionnels, le sommeil reparait, l'asthénie est un peu atténuée, la T. A. est à 11-6. Au 12^e jour, l'état général est très amélioré. L'état psychique est redevenu normal, seul il persiste encore un peu d'insomnie. La T. A. est à 12-7.

Le malade nous quitte au 15^e jour pour reprendre ses occupations.

OBSERVATION N° 11

M. B..., garçon de Bureau, âgé de 48 ans, est envoyé à l'Asile National des Convalescents le 4 décembre 1936, après huit jours d'hospitalisation.

M. B... est entré à l'Hôpital pour des troubles survenus depuis environ 3 mois. Ce qui avait attiré, plus particulièrement son attention, c'est une asthénie qui s'était accentuée progressivement. De plus, il ressentait, dit-il, une grande lassitude, et avait présenté à des intervalles de temps pourtant éloignés, des vertiges, ne s'accompagnant pourtant pas de chute, ni de céphalée.

A son arrivée à l'Asile National des Convalescents, l'examen somatique ne révèle rien de particulier, si ce n'est une T. A. abaissée à 8-6 au Vaquez. Le cœur est normal ainsi que les autres organes. On ne relève rien dans les antécédents.

Pensant que cette hypotension pouvait être à l'origine

des troubles accusés par notre malade, nous prescrivons un traitement hypertenseur, réalisé par une injection quotidienne, sous-cutanée d'une ampoule de camphramine-pressédrine.

Revu 5 jours après, la T. A. est passée de 10-6 1/2 au Vaquez. Le malade nous signale, en outre, pendant les heures qui suivent la piqûre, qu'il ressent un état de bien-être, et d'euphorie net. Son asthénie a diminué. Il n'a pas eu de vertiges. Nous poursuivons le traitement, réduisant le nombre des injections quotidiennes à la dose d'une seule ampoule par jour. L'amélioration de l'état général se confirme les jours suivants. Au 10^e jour, la T. A. est de 11-7. L'asthénie a considérablement diminué, les vertiges n'ont plus reparu.

Nous arrêtons alors le traitement pendant 5 jours. La T. A. passe alors à 10-6, mais l'état de B... reste satisfaisant.

Nous pratiquons, pendant les 5 jours suivants, 5 nouvelles injections de camphramine-pressédrine.

Au bout de ce temps, le malade nous quitte, disant qu'il se sent fort capable de reprendre son travail.

A sa sortie, la T. A. se maintient à 11-7.

De l'étude de ces trois observations, nous concluons que la pressédrine est un hypertenseur très actif. Mais, fait important, l'hypertension obtenue est durable, et persiste un temps très long après son installation, ce qui n'a pas lieu lorsqu'on emploie les autres sympathomimétiques. De là, les résultats excellents observés dans les cas où il est nécessaire d'obtenir une action constante, sous peine de voir réapparaître les accidents, en même temps que l'hypotension.

Cette particularité, qui constitue un avantage évident sur les autres substances analogues qui ne la possèdent pas, fait de la pressédrine un médicament de choix pour le traitement des hypotensions chroniques.

TROISIÈME GROUPE D'OBSERVATIONS

Dans ce 3^e groupe, nous rapportons des observations de malades présentant des crises d'asthme, soit asthme pur dont l'étiologie n'avait pu être découverte, soit d'asthme greffé sur des manifestations de sclérose pulmonaire, ou de bronchorrhée déjà ancienne.

Dans ce groupe, nous rapportons également, les résultats obtenus chez des malades présentant des manifestations pathologiques assez complexes, que l'on retrouve chez beaucoup de sujets âgés. Ce sont des malades chez qui s'associent une légère défaillance cardiaque, et des accidents pulmonaires chroniques : bronchite chronique, emphysème, sclérose pulmonaire. Il est assez malaisé, chez ces sujets présentant une symptomatologie complexe de dresser le bilan exact des lésions cardiaques et pulmonaires, et surtout, d'attribuer à chacune d'elles la part exacte qui leur revient dans la genèse de ces accidents.

En effet, ils se présentent, en clinique, comme des insuffisants cardio-pulmonaires.

L'état pulmonaire entretenant et favorisant l'insuffisance cardiaque, et réciproquement.

Néanmoins, par un interrogatoire serré et un examen minutieux on peut arriver à les classer schématiquement en trois groupes :

1^o D'abord un groupe où nous trouvons des malades atteints d'une affection pulmonaire chronique et qui font secondairement une défaillance cardiaque au bout d'un certain nombre d'années ;

2^o Dans le 2^e groupe, ce sont des sujets chez qui une insuffisance myocardique, primitive, a entretenu une stase pulmonaire chronique, qui a favorisé l'installation de troubles chroniques.

3^o Dans le 3^e groupe, on peut classer des malades âgés, qui paraissent présenter une sclérose généralisée à tout l'arbre vasculaire, lésant en même temps l'appareil pulmonaire et cardiaque. Ils présentent un tableau clinique où les signes d'insuffisance de ces deux appareils sont intriqués et où il ne semble pas possible d'assigner à l'un d'eux une place primordiale dans le début de ces troubles.

OBSERVATION N^o 12

M. G..., Henri, âgé de 38 ans, plombier est envoyé à l'Asile National des Convalescents, le 14 janvier 1937. Depuis 3 ans, G... est sujet à des bronchites qui surviennent chaque hiver.

En décembre 1936, pour la première fois, le malade a été pris pendant la nuit d'une crise de dyspnée violente. Un médecin appelé aussitôt diagnostique une crise d'asthme qui céda à une injection d'adrénaline. Quinze jours après, à la suite d'une nouvelle crise, le malade est hospitalisé. Entre temps, il avait eu une nouvelle ébauche de crise qui avait avorté à la suite d'ingestion de comprimés d'éphédrine.

Après une dizaine de jours d'hospitalisation, il est envoyé en convalescence. On n'a pu, malgré toutes les recherches, découvrir l'étiologie de cet asthme.

A son arrivée à l'Asile National des Convalescents, le malade subit un examen complet qui ne montre rien de particulier. L'auscultation révèle quelques sibilances dans les 2 champs pulmonaires.

Le 17 janvier, au soir, G... est pris brusquement d'une dyspnée intense. Les expirations sont courtes, sifflantes, les inspirations sont bruyantes et longues. Les mouvements respiratoires sont peu accélérés. A l'auscultation on entend de nombreux râles sibilants et ronflants. Il s'agit d'une nouvelle crise d'asthme. On injecte une ampoule de camphramine-pressédrine, intra-musculaire. On obtient la sédation de la dyspnée en une dizaine de minutes. Nous prescrivons des ventouses sèches, et une potion expectorante. Le malade revu le lendemain, a passé une nuit calme.

Une nouvelle crise d'asthme le surlendemain, nécessite l'injection de deux ampoules de camphramine-pressédrine, qui amène la sédation de la crise.

Le malade nous quitte quatre jours plus tard n'ayant pas eu de nouvelle crise.

OBSERVATION N° 13

M. V..., Louis, 42 ans, charpentier, est envoyé à l'Asile National des Convalescents, le 12 décembre 1936, en convalescence. Il a déjà fait plusieurs séjours dans cet établissement depuis 1931. Il a été en effet déjà hospitalisé pour la première fois à cette date pour des crises d'asthme. A cette époque, il avait présenté des crises d'asthme assez sévères, mais qui ne se reproduisaient qu'à des intervalles de temps éloignés. Depuis 1934, ces crises s'étaient rapprochées, à la cadence de 2 à 3 crises par mois, survenant principalement l'hiver.

Son dernier séjour à l'hôpital était motivé par l'apparition de trois crises survenues en 10 jours qui avaient laissé à leur suite une dyspnée légère, mais permanente qui disparut sous l'action d'injections quotidiennes d'adrénaline.

A l'examen, M. V... se présente comme un homme de forte corpulence, pléthorique. Fort mangeur. Gros buveur.

A l'examen, thorax globuleux. L'auscultation montre quelques râles ronflants et sibilants disséminés. Cœur normal, poulx à 80. T. A. 16-9. Le foie est gros, légèrement douloureux. Les urines sont normales. Les examens du sang, B.-W., urée sanguine, pratiqués à l'Hôpital n'ont rien révélé.

On n'a jamais trouvé d'étiologie nette à cet asthme.

Le 16 décembre au soir, quatre jours après son arrivée à l'Asile National des Convalescents, M. V... présente une nouvelle crise d'asthme. La dyspnée est très intense. On pratique une injection intra-musculaire d'une ampoule de camphramine-pressédrine, et on applique des ventouses sèches. La dyspnée se calme, mais le malade restant légèrement dyspnéique on pratique une deuxième injection qui fait cesser complètement la dyspnée.

Le lendemain, une nouvelle crise nécessite une nouvelle injection du médicament.

Les jours suivants nous administrons préventivement par la bouche 3 comprimés par jour de pressédrine-camphramine. Au 10^e jour une nouvelle crise est jugulée par une injection.

Les crises ne se reproduisent pas les jours suivants, et le malade nous quitte au 15^e jour de sa convalescence.

OBSERVATION N° 14

M. M..., âgé de 66 ans nous est envoyé en convalescence à l'Asile National des Convalescents le 12 décembre 1936. Sa fiche porte le diagnostic d'emphysème.

M. M..., est un bronchiteux de longue date. Depuis 20 ans il est sujet aux bronchites tous les hivers. Depuis 3 ans, sur ces poussées de bronchites, sont venus se greffer d'autres troubles. Une dyspnée qui, d'abord peu accentuée est ensuite devenue permanente, subissant, à certains moments, des paroxysmes, qui ont fait porter le diagnostic d'asthme. C'est à l'occasion d'un de ces paroxysmes que M. M... a été hospitalisé.

A son entrée M. M... va mieux ; il est légèrement dyspnéique. Dyspnée exagérée par l'effort. Son examen nous révèle un emphysème pulmonaire. Le pouls est normal. Les bruits du cœur sont un peu sourds. La tension artérielle est à 10-7.

Quelques jours après son arrivée, M. M... présente à l'occasion d'une poussée de bronchite avec température à 39° une recrudescence de sa dyspnée, prenant exactement le type d'une crise d'asthme. Le pouls est rapide, petit. Nous injectons une ampoule de camphramine-pressédrine. La dyspnée revient alors à son intensité habituelle, le pouls se ralentit. Le soir, devant la reprise des phénomènes dyspnéiques nous pratiquons une nouvelle injection de pressédrine-camphramine qui agit aussi heureusement que la première.

Le lendemain, notre malade reste dyspnéique. La tension artérielle est à 11-7. Nous adjoignons donc au traitement de sa bronchite deux injections journalières de camphramine-pressédrine. A dater de ce jour, les crises asthmatiformes ne reparaissent plus, la dyspnée est diminuée notablement. Le malade dit qu'il se sent beaucoup mieux. La tension artérielle reste à 11-7. Le traitement est continué pendant 7 jours, date à laquelle sa poussée aiguë de bronchite étant terminée, le malade sort de l'infirmerie sans avoir présenté de nouvelles crises.

OBSERVATION N° 15

Communiquée par le Dr L. P.

M^{me} P..., 36 ans, est asthmatique depuis 10 ans, environ. Il s'agit d'un asthme bronchique avec sclérose et emphyseme pulmonaire. Après des périodes, tantôt de rémission plus ou moins longue, tantôt d'accès plus ou moins fréquents.

M^{me} P... présente, en décembre 1936 une aggravation de son état avec crises subintrantes, myocardite : tachycardie à 140, hypotension 9-6 au Vaquez, insomnie, anorexie complète. La malade est amaigrie, continuellement assise dans son lit avec, à proximité de sa main la seringue toujours prête et les allumettes voisinant la poudre à brûler.

Au début de janvier, l'état s'aggrave franchement. Le cœur réagit mal à la digitaline, l'oligurie s'installe avec traces d'albumine. Il n'y a pas d'œdèmes périphériques, les lèvres sont cyanosées. Le Dr P... informe la famille du pronostic sévère. Cependant, devant l'hypotension il pratique une injection d'une ampoule de pessédrine-camphramine et renouvelle la dose le soir. Le lendemain, apprenant que la malade avait dormi deux heures, ne s'était pas fait d'autre piqûre et n'avait brûlé qu'une fois de la poudre, il renouvelle les injections, qui sont prescrites à raison de deux ampoules par jour, pendant 8 jours.

Peu à peu, l'amélioration s'est installée. Au 4^e jour la T. A. est remontée à 12-8. Le cœur a repris son régime normal à 73 pulsations par minute. Les crises d'asthme se sont espacées de plus en plus, sans autre médication que les injections de pressédrine-camphramine et quelques fumigations de datura-belladone-jusquiame.

A sa dernière visite, le Dr P... apprend que la malade s'est levée de 10 à 18 heures. La pression est de 13-9.

OBSERVATION N° 16

M. T..., âgé de 51 ans, manœuvre, est envoyé le 27 novembre, à l'Asile National des Convalescents.

M. T... a été traité, pour la première fois, il y a quatre ans, pour asystolie. Depuis, il a été hospitalisé à diverses reprises pour des accidents de défaillance cardiaque se traduisant par de la dyspnée d'effort et des œdèmes des membres inférieurs. De plus, ce malade présente depuis de nombreuses années des phénomènes de bronchite chronique accompagnés de crises de dyspnée asthmatiforme.

Pendant son dernier séjour hospitalier, il a reçu 60 gouttes de digitaline et de théobromine.

A son arrivée, le malade présente un état général assez satisfaisant. Pas de dyspnée. Les œdèmes ont complètement disparus. Le pouls est à 78. On entend au niveau de la pointe un souffle d'insuffisance mitrale. L'auscultation des poumons révèle l'existence d'une bronchite chronique et d'un léger emphysème.

Le foie est légèrement augmenté de volume. Les urines ne contiennent pas d'albumine. T. A. 12-7.

Nous laissons ce malade au repos et à un régime restreint. Dix jours plus tard, le 7 décembre au matin, nous revoyons le malade qui présente depuis deux jours une dyspnée d'effort un peu plus marquée que les jours précédents.

Sur cet état se greffent, la nuit surtout, des crises de dyspnée paroxystiques revêtant les caractères d'une crise d'asthme. L'auscultation des poumons nous révèle de nombreux râles ronflants et sibilants disséminés dans les deux champs pulmonaires. Murmure vésiculaire diminué. Inspiration courte et rude. Expiration sifflante et prolongée. Le pouls est à 98. Les bruits du cœur légèrement sourds. On entend le souffle d'insuffisance mitrale. La T. A. est à 10 1/2-8 au Vaquez.

On note un très léger œdème malléolaire. Température, 37°3.

Ce malade présente donc une dyspnée paraissant avoir une origine pulmonaire, favorisée par une légère défaillance cardiaque.

Le malade est mis au repos complet, au régime lacto-végétarien et on ordonne deux injections, dans la journée d'une ampoule de camphramine-pressédrine, par voie sous-cutanée. Le lendemain, la dyspnée s'est atténuée, mais la tachycardie persiste. La T. A. n'a pas variée.

Nous poursuivons le traitement trois jours. A ce moment le malade se sent mieux ; la dyspnée est revenue à son état normal. Les phénomènes paroxystiques ont disparus. La T. A. est passée à 11-7. Le pouls est à 90. L'œdème malléolaire est imperceptible.

Le traitement est poursuivi trois jours, après quoi, le malade a recouvré l'état de santé qu'il présentait lors de son arrivée à l'Asile National des Convalescents. Dyspnée légère à l'effort. Pouls à 76. T. A. 11 1/2-7. L'œdème malléolaire a disparu.

OBSERVATION N° 17

M. G..., âgé de 68 ans, sans profession est envoyé, le 28 novembre 1936, à l'Asile National des Convalescents.

M. G... est un bronchiteux de longue date. Tous les hivers il présente des épisodes bronchitiques. Dans l'intervalle surviennent assez fréquemment, depuis 3 ans, des crises d'asthmes. De plus, depuis 3 ans, sont apparus à certaines périodes des accidents d'insuffisance cardiaque que l'on aurait attribués à une myocardite sénile.

A son arrivée à l'Asile National des Convalescents, son état général est assez satisfaisant. L'auscultation pulmonaire met en évidence des signes de bronchite chronique.

Les bruits du cœur sont sourds, réguliers. On entend un souffle systolique prenant toute la systole, siégeant au foyer aortique et mitral. Souffle intense en écharpe. Le pouls à la radiale qui paraît flexueuse et dure est à 80. La T. A. est de 10-6.

Douze jours après son entrée à l'Asile National des Convalescents, le 4 décembre, nous revoyons le malade qui présente une dyspnée permanente légère, exagérée par l'effort, et des crises de dyspnée paroxystiques asthmatiformes survenant la nuit. Au niveau du cœur on note une tachycardie à 105. Bruits sourds. La T. A. est à 8 1/2-6. Pas d'œdèmes périphériques. L'état pulmonaire n'a pas varié. La température est à 37.

Nous mettons le malade au repos et au régime lacto-végétarien, et nous ordonnons un traitement toni-cardiaque réalisé par deux injections sous-cutanées, journalières de deux ampoules de camphramine-pressédrine.

Le lendemain matin la situation n'a guère variée. On note une amélioration qui, au dire du malade, se serait produite dans les heures suivant les injections. La nuit, il a présenté une crise d'asthme atténuée et il n'a pas jugé nécessaire de déranger l'infirmier de garde.

Le traitement est poursuivi à la même cadence. Au 4^e jour, on note une amélioration nette, se traduisant par une atténuation très marquée de la dyspnée. La tachycardie a diminuée et est passée à 92. La T. A. est de 9 1/2-6.

Après 7 jours de traitement le malade se sent bien. La dyspnée a disparue ainsi que la tachycardie. La T. A. est à 10-6.

Ce troisième groupe d'observations vient, d'une part, confirmer la valeur de certaines propriétés de la pressédrine et de la camphramine, et d'autre part,

justifier l'utilité de leur association dans de nombreuses circonstances.

En effet, comme nous le faisait prévoir la nature chimique et les propriétés pharmacodynamiques de la pressédrine, cette substance possède une action très nette, sur le déséquilibre vago-sympathique, qui lui permet d'inhiber rapidement les spasmes bronchiques et d'enrayer les crises d'asthme (Observations n° 12-13).

Mais cette action est renforcée par celle de la camphramine agissant par l'intermédiaire des centres respiratoires bulbaires, permettant d'obtenir un résultat plus complet qu'avec l'emploi de la seule pressédrine, et assurant un succès complet dans les formes d'asthme sévère.

Un autre intérêt de cette association de la camphramine et de la pressédrine, réside dans le fait qu'en pratique courante, on est souvent en présence de malades chez qui s'associent des phénomènes de spasme bronchique et de légère défaillance cardiaque. Phénomènes difficiles à dissocier cliniquement, mais, demandant un traitement toni-cardiaque et sédatif.

Il est donc naturel et même nécessaire d'associer la camphramine toni-cardiaque et analeptique respiratoire à la pressédrine sédatif du spasme bronchique. On obtient ainsi d'excellents résultats : comme les observations n° 14-15-16-17 le montrent.

CONCLUSIONS

La *pressédrine* est une substance chimiquement définie, obtenue par synthèse. Elle présente les propriétés générales des sympathomimétiques auxquels elle s'apparente par sa constitution.

L'expérimentation chez l'animal a permis de mettre en évidence les propriétés pharmacologiques et pharmacodynamiques caractéristiques qui permettent de ranger la *pressédrine* dans ce groupe.

Ces propriétés présentent certains caractères particuliers qui lui confèrent à certains égards une supériorité relative sur les autres sympathomimétiques : — c'est d'abord le fait que son *action est progressive*, non brutale, et cependant *puissante*, ce qui permet de l'administrer par voie intraveineuse sans danger, donc de pouvoir agir efficacement dans les cas d'urgence ;

— d'autre part, cette action est *durable*, s'épuisant lentement ;

En outre, la *pressédrine* est très *maniable*, sa toxicité étant minime. Enfin elle est *active par voie digestive*.

Ces propriétés mises en évidence chez l'animal ont été confirmées lors de son emploi en thérapeutique où l'on observe ces mêmes modalités d'action qui en font l'intérêt pratique.

La *camphramine* est une substance chimiquement définie, obtenue par synthèse dont la formule l'appar-

rente au groupe des analeptiques respiratoires et cardio-toniques dont elle fait partie.

Ses propriétés pharmacodynamiques ont été mises en évidence chez l'animal et chez l'homme.

Ces deux corps ont été employés associés en thérapeutique après expérimentation chez l'animal. Loin de nuire à l'efficacité propre de chacun de ces deux corps, cette association semble au contraire en renforcer l'action respective.

Elle présente l'intérêt de réunir deux agents thérapeutiques dont les indications sont fréquemment posées en pratique courante, et dont l'administration simultanée est même souvent nécessaire.

Les indications générales de cette association sont celles des sympathomimétiques : hypotensions symptomatiques aiguës, état de choc, hypotension chronique idiopathique et toutes les neurotonies vagues en particulier l'asthme.

D'autre part, la présence de la *camphramine* permet d'obtenir d'excellents résultats dans les dyspnées si fréquentes de pathogénie complexe relevant à la fois d'un déséquilibre vagosympathique et d'une légère défaillance cardiaque.

VU : *Le Doyen,*

ROUSSY.

VU : *Le Président de Thèse,*

LAUBRY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SMITH. — *Journal Chem. Soc.*, 1927, p. 2056 et 1928, p. 51.
- (2) NAGAI et KANAO. — *Yakugaki Zassi* 1918, p. 845.
- (3) HIROSE, cité par KANAO. — *Yakugaki Zassi* 1928, t. XLVIII, p. 107.
- (4) CHEN, WU et HENRICKSEN. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1928, p. 348, t. XXV.
- (5) *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1929, t. XXXVI, p. 363.
- (6) L. LAUNOY et (P.) NICOLLE. — *C. R. de la Soc. de Biol.* t. IC, p. 198.
- (7) *Ibid.*, 1931, t. CVII, p. 798.
- (8) J. LÉVY. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, t. CVI, p. 578.
- (9) H. BESSON. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1936, t. CXXII, p. 4.
- (10) DE SÈZE. — *Le Journal médical français*, t. XXV, n° 11, novembre 1936, p. 371.

SAINT-AMAND (CHER). — IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE. — 21-5-1937.

SAINT-AMAND (CHER). — IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE. — 21-5-1937.

